PROF. V. TRAMONTANO - DOTT. C. FITTIPALDI

Sui cosidetti tumori a cellule giganti

Estratto da *Tumori*, Anno XVI, Fasc. V-VI

S. A. ISTITUTO EDITORIALE SCIENTIFICO
MILANO - VIALE ROMAGNA 58
1930

Omaggio di Tramontano 18/1/1931

Prof. V. TRAMONTANO - Dott. C. FITTIPALDI

Sui cosidetti tumori a cellule giganti

Estratto da *Tumori*, Anno XVI, Fasc. V-VI

S. A. ISTITUTO EDITORIALE SCIENTIFICO
MILANO - VIALE ROMAGNA 58
1930

ISTITUTO DI ANATOMIA ED ISTOLOGIA PATOL. DELLA R. UNIV. DI NAPOLI
DIRETTO DAL PROF. G. PIANESE

PROF. V. TRAMONTANO
Docente ed Assistente
Anatomo-patologo e già Medico degli Ospedali Riuniti

DOTT. C. FITTIPALDI
Interno dell'Istituto e Medico degli Ospedali Riuniti

Sui cosidetti tumori a cellule giganti

Sotto il nome di « Tumori a cellule giganti » vanno comprese affezioni diverse, quali l'Epulide, i Tumori a mieloplassi delle ossa, i Tumori a cellule giganti delle guaine tendine e delle articolazioni, i Tumori xantomatosi a cellule giganti della cute.

Lo studio di tali forme morbose assume oggi grande interesse, perchè dalla primitiva concezione che riteneva queste affezioni blastomi a tipo sarcomatoso, si è fatta sempre più strada la tendenza di considerarle come processo distrofico o reattivo, di assoluta benignità, suscettibile anche di guarigione spontanea.

Epulidi. — Mentre per lo passato si classificavano sotto il nome di epulide tutte le neoformazioni del mascellare, benigne e maligne, ed aventi in comune principalmente la sede, oggi tale denominazione è limitata soltanto ai cosidetti sarcomi a cellule giganti di Nélaton.

Riguardo alla natura dell'epulide grandi controversie esistono tra gli Autori, ma allo stato attuale possiamo dire che vi sono due tendenze opposte, perchè, secondo alcuni (Lukomsky, Cavallaro, Borst, Saltykoff, ecc.), bisogna considerarla di natura blastomatosa, secondo altri (Abadie, Fleissing, Haupl, Siegmund, Weber, ecc.), di natura infiammatoria.

Aschoff considera l'epulide un fibroma a cellule giganti; il Lu-

komsky invece lo ritiene un blastoma metaplastico benigno, che deriva dal sincizio osseo e da quello dell'alveolo e, per i suoi caratteri istologici, lo paragona ad un osteofibroma, distinguendone, per ciò che riguarda lo sviluppo, due stadii: uno primario caratterizzato dalla presenza di cellule giganti ed uno secondario puramente fibromatoso. Anche altri autori ritengono che si tratti di una proliferazione neoplastica del tessuto fondamentale dell'osso, che si origina secondo alcuni (Nélaton, Dolbeau, Cornil, ecc.), da elementi midollari, secondo altri (Virchow, Trélat, Magitot, Partisch, ecc.), da elementi periostei, e secondo i più (Barbacci, Kaufmann, Aschoff, ecc.), dal midollo e dal periostio.

Recklinghausen, Stumpf, ed altri ritengono invece l'epulide come il grado più elevato della neoproduzione fibroso-osteitica. Anche il Rywlind avvicina i tumori giganto-cellulari del mascellare ai cosidetti tumori bruni dell'osteite fibrosa e ritiene che abbiano origine dal connettivo che circonda la radice dentaria.

Gli studi di Ritter, Délater, Berger, Siegmund, Konjetzny, Abadie, Fleissig, Haupl, ecc., tendono a dimostrare che i tumori a cellule giganti del mascellare non hanno nulla a che fare con il sarcoma e con i neoplasmi in genere, e che sono invece il prodotto di un'infiammazione cronica. König, Ritter, ed altri, hanno difeso il concetto che l'epulide a cellule giganti non rappresenta altro che una reazione infiammatoria a carie dentarie. Anche Délater ammette uno stimolo infiammatorio che darebbe luogo alla formazione di elementi connettivali dotati di grande attività riproduttiva dai quali in secondo tempo prenderebbero origine le cellule giganti. Siegmund invece ritiene che lo stimolo sarebbe rappresentato da un processo primario distruttivo dell'osso, e l'epulide, secondo l'istesso autore, costituirebbe un tessuto di granulazione avente il compito di riassorbire i frammenti ossei.

Mönckeberg, infine, esprime un concetto tutt'affatto speciale sulla natura dell'epulide, che egli considera come uno stato intermedio fra infiammazione e neoplasma.

Blastomi ossei. — Nel capitolo dei neoplasmi giganto-cellulari delle ossa, bisogna distinguere due tipi, uno maligno ed uno benigno. È del secondo che vogliamo occuparci.

Confuso un tempo nella categoria dei sarcomi delle ossa, i tumori a mieloplassi vennero da Nélaton, fin dal 1860, considerati quale specie distinta di sarcomi benigni, pel fatto di rimanere a lungo localizzati e consentire una cura conservativa. Anche Ombrédanne li ritiene veri neoplasmi. Ancora molti patologi sono del parere che siano veri sarcomi ed i casi di Herzog, Kaufmann e Ribbert sarebbero una riprova di ciò.

Dopo gli studi di Recklinghausen sulle malacie e quelli successivi di Rinet, Lecène, Looser, Lubarsch, Konjetzny, Askanazy, Stewart, Ewing, Shattoch, Bloodgood, Coley, ecc., è stata dai più bandita per i tumori in parola la classifica di sarcomi. Mentre alcuni, e forse i più, continuano a considerarli neoplasmi benigni, e li denominano variamente (tumori giganto-cellulari, a mieloplassi, oppure tumori ossei bruni, per il colorito caratteristico da essi presentato), altri li ritengono di natura infiammatoria e molti come processi distrofici dell'osso.

La natura infiammatoria è sostenuta specialmente da Mallory, Codman, Barry, Lubarsch, Konjetzny, Cristeller, ed altri, i quali in genere considerano il tumore a mieloplassi quale un processo di riparazione che fa seguito ad emorragie intraossee, dovute a rotture di vasi, ed a sostegno di tale concetto Lubarsch ha richiamato l'attenzione sul fatto che le cellule giganti che in esso si riscontrano, hanno gli stessi caratteri di quelle da corpi estranei e contengono sempre granuli di emosiderina.

In questi ultimi tempi, Violato, Krogius, Castiglioni, Looser, Haberer, Stoloff, Morone, Tavernier, Mouchet, ecc., scartata l'ipotesi di una forma infiammatoria, per la costante mancanza in essi delle comuni note della flogosi, considerano i tumori a mieloplassi delle ossa non come neoplasmi, ma come processi distrofici, in stretta parentela con le cisti ossee ed altre forme di osteiti od osteosi fibrose (morbo di Recklinghausen, di Mickulicz, di Paget),

con le quali possono confondersi ed evolvere. Galeazzi, illustrando dei casi venuti alla sua osservazione, ha avanzato l'ipotesi che la distinzione tra osteiti fibrose e tumori a mieloplassi, sia del tutto artificiosa, mentre Looser, Haberer e Stoloff considerano questi ultimi come reazione osteogenetica alle cisti ossee, proveniente dalla rimanente parte dell'osso, e con forte compartecipazione dei capillari corticali del midollo.

Orbene i suddetti autori, a sostegno dell'identità delle due forme morbose, citano casi atipici, che rappresenterebbero come gli intermediarî tra i tumori a mieloplassi e le diverse forme di osteite fibrosa. Nové-Josserand e Tavernier hanno descritto casi di cisti ossee a contenuto sanguigno, inglobate in un tessuto con la struttura caratteristica dei tumori a mieloplassi; Curtillet e Tillier, Mouchet e le Gac, Satta hanno riportato casi di osteite fibrosa, che ad un certo periodo della loro evoluzione, hanno assunto la struttura e la forma dei tumori a mieloplassi; Recklinghausen, Mönckeberg e Werde hanno descritto casi di osteite fibrosa generalizzata, nei quali coesistevano caratteristiche epulidi; e così via.

Blastomi a cellule giganti delle guaine tendinee e delle articolazioni. — La prima osservazione di queste neoplasie si deve a Czerny (1869), ma fu Hertaux che nel 1891 richiamò l'attenzione dei clinici e dei patologi su di esse.

Numerose osservazioni hanno fatto seguito, ma sulla istogenesi e sulla patogenesi di questo gruppo vertono le più grandi controversie fra gli autori che si sono occupati dell'argomento, e gli svariati nomi con cui vengono designate queste neoformazioni costituiscono una prova di ciò.

Hertaux, Malherbe, Rosenthal, Spiess, Kirch, Arzt, Schmidt, Gaudiani, Hedinger, Koerner, Martini, Landois, Lenzi e Abetti, Romiti, Mont Reid, ecc., li ritengono veri blastomi, però fra questi stessi autori le opinioni non sono tutte concordi, quando si tratta di interpretarne la natura e di classificarli. Infatti Demarquay, Vermont, Broca ed altri interpretrarono tali affezioni come sarcomi,

mentre Czerny, Paquet, Reverdin, Verneuil, Müller, Gaudiani, Fritsh, Le Filliatre, Spiess, ecc., li hanno distinti da comuni sarcomi, pur denominandoli sarcomi a mieloplassi. Hertaux e Malherbe invece, li considerano, per la presenza di cellule mieloidi, come mielomi delle guaine tendinee, e la stessa interpretazione è stata data da Reboul, Gross, Pilliet, Longuet e Landel, Sutton, Mencière, Arcoleo, Tomaselli, Sacerdote, Flessing, Pybus ed altri. Ed ancora, Lenzi ed Abetti di ritengono fibromi, mentre Bonjour, Mauclaire, Bellamy, Stewart, Adami, ecc., tendono ad avvicinarli agli angiosarcomi. Agrifoglio, Albertini, e molti altri, pur considerando i tumori a mieloplassi delle guaine tendinee dei vari blastomi, affermano che si tratti di tumori benigni.

D'altra parte numerosi autori, quali Chassaignac, Herxeimer, Lecène e Moulonguet, Bonhomme, Fleissing, Crucillà, Berti, Wustmann, Abadie, Poncet, Dor, Buxton, Tinozzi, ecc., sostengono che le neoproduzioni a cellule giganti delle guaine tendinee e delle articolazioni non siano veri neoplasmi, ma delle lesioni distrofiche ed infiammatorie, dei granuloni costituiti da tessuto neoformato di reazione contro infiammazioni batteriche o disturbo di ricambio materiale. Queste neoformazioni cioè sarebbero frutto di lenta reazione istiocitaria, causata da lesioni o da trauma, unico o ripetuto. Per il trauma stesso, e per le emorragie, che da esso derivano, si avrebbero delle condizioni favorevoli per il depositarsi del pigmento ematico, per il riassorbirsi dei lipoidi e della colesterina da parte degli istiociti del sito, con formazione degli speciali elementi xantomatosi, mieloidi e giganti.

Tumori a cellule giganti della cute. — Analoghe divergenze esistono in riguardo alla intima natura del cosidetto xantoma cutaneo, di cui alcuni (De Vincenctis, Poensgen, Touton, Lubarsch, Borst, Kornmer, Knauss, Ehrmann, Valdeyer, Smith, ecc.), affermano, altri (Wustmann, Fleissig, Chambard, Renau, ecc.), negano il carattere blastomatoso.

E di queli che ritengono tale affezione un vero blastoma, al-

cuni (Dietrich, Carten, Barbacci) non vogliono vedervi che l'estrinsecazione di una malformazione locale di tessuto geneticamente molto affine ai nèi; altri lo considerano come forma blastomatosa a sè; altri (Valdeyer, Lubarsch, Borst) non vi vedono che una modalità di lipoma; altri infine (Smith, Pick, Pinkus, Wolbach, Kirsch, ecc.), lo ritengono come un aspetto speciale di neoplasmi di origine differente. Quest'ultima opinione si fonde sul fatto che non si conosce un tessuto normale a struttura xantomatosa al quale si possa riportare istologicamente lo xantoma, ed inoltre su alcune constatazioni relative a trasformazione xantomatosa di elementi che contornano tessuti necrobiotici o un focolaio di flogosi cronica, a trasformazione xantomatosa di vecchie salpingiti, di pareti vescicali in preda ad infiammazioni croniche, di tumori meningei, di carcinomi dell'intestino (Oberndorfer).

Vi è chi ammette valore di neoplasma a certe forme di xantoma e lo nega invece per altre. Non si tratterebbe di veri e propri blastomi in quelle forme piane, maculose, che si riscontrano nei vecchi, e ad esse il Dietrich vorrebbe più propriamente riservato il nome di xantelasma. Non si tratterebbe nemmeno di veri blastomi in quelle forme che si presentano come lesioni generalizzate o sistematizzate negli itteri, nei diabetici, negli stati di colesterinemia, e ad esse Lubarsch vorrebbe solamente data la denominazione di xantomatosi. Veri neoplasmi sarebbero invece, secondo Touton, Nicastro, ed altri, gli xantomi nodulari; secondo Borst ed altri, le forme congenite o della prima infanzia, che hanno già esternamente una maggiore somiglianza con i blastomi, quelle a cellule giganti che possono anche avere carattere di malignità e debbono considerarsi in questi casi come « xantomi maligni ».

Nè basta, in quanto vi sono autori, che assolutamente negano allo xantoma ogni carattere blastomatoso, e di questi, alcuni (Chambard, Renau, ecc.), ne ammettono la natura infiammatoria, altri (Wustmann, Fleissig, ecc.), quella distrofica, per cui gli elementi xantomatosi, mieloidi e giganti, sarebbero prodotti da disturbi del ricambio della colesterina (ipercolesterinemia), ed essi

agirebbero quindi all'istessa guisa delle cellule giganti da corpi estranei. Ed a conferma di quest'ultima opinione starebbero le indagini sperimentali di Rost, Padwyssozki e Streve, Hossli, Kusnetzowsky, Anitschkow, Hayashi, i quali, previa alimentazione ricca di colesterina od inoculazione diretta di tale sostanza hanno ottenuto, negli animali così trattati, neoformazioni cutanee ricche di tipiche cellule xantelasmiche.

Riassumendo adunque, da quanto abbiamo esposto, riguardo ai cosidetti « tumori a cellule giganti », risulta che, mentre molti autori, e certamente i più, li ritengono veri blastomi, altri, specie in questi ultimi anni, hanno negato ad essi ogni carattere neoplastico, concludendo che rappresentino invece il prodotto di reazione infiammatoria per cause locali o locali e generali insieme.

Lo studio di tali forme morbose, assume quindi grande interesse, ed è perciò che noi, avendo a nostra disposizione tredici casi di tale affezione, abbiamo creduto opportuno illustrarli.

CASISTICA.

Gruppo A. – Epulidi.

Caso I. – *G. M.*, nubile, di anni 24, da Portici.

Nulla di notevole nel gentilizio, nè nell'anamnesi remota.

Circa sei anni or sono si accorse della presenza di un tumoretto in corrispondenza della gengiva soprastante ai bicuspidali superiori di sinistra, che, dapprima della grandezza di un pisello, andò lentamente accrescendosi, fino a raggiungere il volume di un'avellana di media grandezza.

All'esame obbiettivo tale tumefazione si presenta a limiti netti, con superficie regolare, colorito rosso-ciliegia, consistenza duro-elastica, indolente e poco spostabile sul piano profondo. La bocca non è in condizioni igieniche buone, per la presenza di tartaro giallo-verdastro duro e carie diffuse.

Intervento (gennaio 1926). — Anestesia locale novocainica. Escisso il tumore, venne praticato raschiamento e cauterizzazione della superficie operatoria. Guarigione per prima. Assenza di recidiva.

Esame macroscopico. — Il pezzo asportato di forma ovalare misura circa 2 cm. di lunghezza per 1 cm. di altezza e ½ di spessore. La superficie ricoperta dalla mucosa non mostra ulcerazioni. La consistenza è duro-elastica, il colorito rossastro in superficie, variegato alla sezione, per l'alternarsi di zone biancastre con tratti rameici e bruni.

Esame microscopico. — Fissazione in formalina al 10%, liquido di Zenker, etc.; colorazione con ematossilina-eosina, van Gieson, anilinblau di Masson, verde di metile-pironina di Unna-Pappenheim, Weigert per le fibre elastiche e Perls per l'emosiderina.

L'esame istologico fa notare:

La mucosa appare costituita da zaffi epiteliali, digitiformi, assai lunghi e tendenti a suddividersi alla loro estremità, con corion in rilevante iperemia, infiltrato di elementi infiammatorî a prevalenza polinucleati. Al di sotto del derma della mucosa si osserva il tessuto neoformato. Infatti da uno stroma connettivale, denso e compatto perifericamente, si dipartono fasci che, intersecandosi in ogni senso e suddividendosi successivamente, finiscono per ridursi a un tenuissimo reticolo al centro, dove abbondano gli elementi parenchimali. Si viene in tal modo a costituire una struttura lobulare e, negli alveoli così delimitati, è racchiuso il parenchima, costituito a preferenza da cellule fusate, che orientate in modo vario, danno immagini diverse a seconda della direzione del taglio. Si tratta per lo più di piccole cellule bipolari, a volte tri– o multipolari, con protoplasma finemente granuloso e nucleo ovoidale, ben colorato e con evidente membrana; in tratti si osservano elementi più voluminosi, anch'essi fusiformi, qualche volta con estremi lunghi ed affilati, con nucleo ovoide, spesso rigonfio, provvisto di uno o più nucleoli. Rari sono gli elementi in mitosi, non si osservano cariocinesi atipiche. La disposizione delle cellule parenchimali è varia, ma per lo più esse s'intrecciano in ogni senso, ed i prolungamenti protoplasmatici, che si dipartono dagli estremi affilati di dette cellule, anch'essi si intrecciano tra loro in varia guisa, in modo da formare una delicata rete, che in tratti si mette bene in evidenza coi comuni metodi del connettivo.

Situate in gran parte in questo reticolo collagene si riscontrano numerose cellule giganti (v. Fig. 1), disposte senza alcun ordine, in tutto il tessuto di neoformazione per lo più sparse, ma in tratti anche avvicinate tra loro. Le più piccole hanno forma irregolarmente rotondeggiante, e diventano sempre più polimorfe con l'aumentare di volume; a volte presentano degli strozzamenti protoplasmatici. Le dimensioni di dette cellule oscillano entro limiti abbastanza ampi, tra 17 e 70 μ di diametro, ed in genere si può dire che il loro volume è proporzionato alla ricchezza dei nuclei.

Il protoplasma acidofilo è piuttosto scarso in rapporto alla grandezza dell'elemento, e si colora uniformemente e più intensamente di quello delle cellule circostanti. In genere la tingibilità protoplasmatica diminuisce alquanto con l'aumentare di volume della cellula. I limiti di tali elementi sono a volte netti, ed in tali casi si osserva uno spazio chiaro circostante, ma il più delle volte dalla periferia del protoplasma si dipartono numerosi prolungamenti, ora tozzi ora esili, i quali si approfondano nel tessuto circostante, e, suddividendosi variamente, vanno ad anastomizzarsi con quelli delle altre cellule giganti e delle fusate circostanti disperdendosi nel delicato reticolo collagene, di cui abbiamo parlato.

I nuclei rappresentano la maggior parte delle cellule giganti, ed il loro numero è variabilissimo (da 4 a 60 contati sulla superficie di taglio). Essi occupano tutta la parte centrale della cellula estendendosi anche alla periferia, in modo da lasciare una piccola listerella di protoplasma libero. Hanno costituzione uniforme; quasi sempre rotondi, appaiono poco colorati, tranne che alla periferia dove sono circondati da un alone molto rifrangente. Presentano un piccolo nucleo centrale, puntiforme, per lo più molto evidente. Non abbiamo riscontrato mai nuclei in mitosi.

Osservando ancora nel tessuto neoplastico, si riscontrano numerosi vasi, di forma rotonda od ovalare, costituiti esclusivamente dal solo tubo endoteliale. Nel lume vasale si osservano poche emasie, mentre al di fuori, si notano accumuli di pigmento emosiderinico, variamente disposti nel tessuto neoplastico. Tale pigmento che si riscontra anche nel tessuto non blastomatoso, è spesso circondato da elementi che tendono fagocitarlo.

Caso 2. – *O. N.* di anni 33, impiegato, da Napoli.

Assolutamente negativa l'anamnesi familiare e personale.

Nel novembre 1924 si accorse della presenza di una piccola tumefazione della grandezza di un pisello, sorta in corrispondenza della regione incisiva inferiore. Tale tumoretto andò gradatamente aumentando di volume, fino a raggiungere in due anni la grandezza di una piccola fragola.

All'esame obbiettivo si rileva un tumoretto peduncolato, della grandezza e forma suddetta, di colorito rossastro, di consistenza duro-elastica, abbastanza spostabile e indolente. Gli incisivi mediani sono divaricati, mentre i laterali sono accavallati ai canini.

Intervento (gennaio 1927). — Escisso il tumore, previa anestesia locale, viene estratto l'incisivo centrale sinistro, dal cui fondo alveolare si dipartiva il peduncolo. L'asportazione della mucosa gengivale interessata è seguita da raschiamento e cauterizzazione del fondo alveolare. Non recidiva.

Esame macroscopico. — Il tumore asportato, che presenta la forma e le dimensioni già descritte, ha superficie lobulata. Esso è composto di un lobo più grande e quattro piccoli, rotondi, separati tra loro da sottili tratti fibrosi. Appare rivestito da una capsula abbastanza spessa, ha consistenza duro-elastica ed alla superficie di sezione il colorito è grigiastro-roseo.

Esame microscopico. — A piccolo ingrandimento si rileva che il neoplasma è circondato da una capsula continua, costituita da connettivo compatto, dalla quale si dipartono travate fibrose, che, abbastanza voluminose all'origine, addentrandosi nella compagine del blastoma, accennano a dividerlo in lobi irregolari, assottigliandosi gradatamente, fino a terminare in fini espansioni.

In questo caso la sostanza collagena di sostegno appare molto abbondante, e si rendono, più che nel primo caso, evidenti i rapporti delle fibrille con le cellule giganti. Anche qui il parenchima è costituito da cellule fusate ed elementi giganti polinucleati, che per i loro caratteri per nulla si differenziano da quelli descritti nel caso precedente.

A differenza in questo neoplasma i vasi sono poco numerosi, ma ugualmente rappresentati da capillari costituiti dal solo tubo endoteliale, in intimo rapporto

con le cellule fusate del parenchima blastomatoso. Essi contengono pochi corpuscoli rossi. Con la reazione dell'azzurro di Berlino solo qua e là si mettono in evidenza piccoli accumuli di pigmento emosiderinico.

CASO 3. – *R. S.*, di anni 19, contadino, da Acerra.

Nulla nel gentilizio. A 15 anni ha cominciato a soffrire dolori dentari per carie dei molari inferiori e dopo alcuni mesi si è accorto di una tumefazione della gengiva inferiore, in corrispondenza del primo tricuspidato sinistro. Tale tumoretto della grandezza di un lupino è andato progressivamente crescendo fino a raggiungere le dimensioni di una nocciuola.

L'esame obbiettivo fa rilevare nella suddetta regione la presenza di un tumoretto sessile, di colorito rossastro, indolente, di consistenza duro-elastica. La bocca non è in condizioni igieniche buone.

Intervento (17 giugno 1928). — Previa anestesia locale novocainica, si asporta in toto il tumore, si estirpa il primo molare sinistro, si raschia profondamente e si cauterizza il fondo alveolare. Guarigione per prima.

Esame macroscopico. — Il pezzo asportato, della grandezza di una nocciuola, ha forma irregolare, la superficie in alcuni punti è ulcerata, il colorito rosso-scuro e la consistenza duro-elastica. Esso, piuttosto allungato, presenta all'osservazione due facce: una anteriore convessa, ed una posteriore concava, aderente al bordo gengivale.

Al taglio il tumore risulta formato di due parti abbastanza distinte: una più piccola esterna, di colorito grigiastro, di consistenza dura, che circonda da ogni parte la massa centrale, la quale appare invece di colorito grigio-roseo, con punticini scuri variamente disseminati ed estesi. Questo nucleo centrale inoltre offre al taglio consistenza prevalentemente molle-elastica.

Esame microscopico. — A somiglianza dei due primi casi, il tessuto di neoformazione è situato profondamente nella sottomucosa. In nessun punto esso raggiunge le digitazioni epiteliali, dalle quali è separato in alcuni tratti da intensa reazione infiammatoria, in altri da tessuto connettivo in varie fasi di sviluppo, ad elementi ora giovani, ora e per lo più adulti, il quale è disposto come capsula attorno al tessuto di neoformazione.

Questo ha una costituzione simile nei numerosi preparati eseguiti; si notano cioè zone di colorito chiaro e zone irregolari, più estese delle prime e ad esse interposte, di colorito più scuro per la presenza di numerosi elementi nucleari. I campi chiari presentano enorme scarsezza di cellule, le quali, disposte irregolarmente in mezzo alla sostanza fondamentale, hanno forma varia, ed in tratti ricordano abbastanza da presso gli elementi del tessuto osteoide. La sostanza fondamentale invece è abbondante, solo in alcuni punti costituita da fibrille che s'intrecciano fra loro variamente, ma nella sua maggior parte uniforme, compatta e priva di struttura alcuna.

La struttura istologica delle zone più scure corrisponde perfettamente a quella esaminata nei casi precedenti: elementi fusati e giganti polinucleati, avvolti in una delicata rete di fibrille collagene, che s'intrecciano variamente. In questo casi però col van Gieson ed il Löwenstein si ha spesso l'impressione che tali fibrille penetrino

nel protoplasma delle cellule giganti, nelle quali, tuttavia, anche a fortissimo ingrandimento, non si riesce a vedere alcun reticolo.

Al microscopio inoltre si mette in evidenza abbondante pigmento ematico, il quale è disseminato in tutto il tessuto blastomatoso, ma specialmente nelle zone scure, le quali, oltre a numerosi elementi nucleari, contengono molti vasi sviluppatissimi e formanti in tratti delle ampie cavità a tipo telangettasico. Tali vasi sono limitati da un endotelio chiaramente visibile, alcune volte appoggiato ad una sottile membrana collagene, circondata a sua volta da uno spesso strato di cellule fusiformi del parenchima neoplastico.

Caso 4. – *C. N.*, uomo di 42 anni. Manca il reperto clinico.

Esame macroscopico. — Neoplasia del volume e della forma grossolana di un uovo di piccione, a superficie irregolare, lobulata, di colorito grigio tendente qua e là al giallastro, di consistenza duro-elastica. Alla sezione appare di aspetto marmorizzato per l'alternarsi di strie biancastre, con zone rameiche e chiazzette brune.

Esame microscopico. — Procedendo ad un esame d'insieme si nota, a piccolo ingrandimento, che la mucosa presenta il suo epitelio in molti punti desquamato, lasciando allo scoperto il derma più o meno infiammato. Subito al di sotto dell'epitelio, laddove questo esiste, si osserva un tessuto di neoformazione, che risulta costituito da parenchima e stroma. Quest'ultimo è formato da travate connettivali, che si approfondano variamente, assottigliandosi man mano, fino a terminare in sottili espansioni; queste travate si mostrano costituite da robusti fasci spesso ialinizzati. Da questi setti più grossi si diparte un fine reticolo collagene, che ben presto scompare; solo in qualche punto se ne riconosce l'esistenza per tratti frammentari, ma un vero stroma continuo non è possibile rilevare.

Al pari dei casi precedenti il parenchima è costituito di cellule fusate, con i caratteri già descritti, ed elementi giganti polinucleati. Questi ultimi sono molto numerosi e quasi uniformemente disposti nella massa neoplastica; assumono a volte dimensioni enormi (80-110 μ), mostrando, corrispondentemente alla loro grandezza, un numero maggiore di nuclei. Dalla periferia cellulare si dipartono sottili prolungamenti protoplasmatici (v. Fig. 2) che vanno a confondersi col fine reticolo collagene, e solo alcune cellule mostrano limiti netti e sembrano racchiuse in una cavità ovoidale di poco superiore alla loro grandezza.

Benchè rare, si possono riscontrare isolate mitosi tra le cellule fusiformi.

Il tessuto di neoformazione è discretamente ricco di vasi, particolarmente nelle zone periferiche, in cui si osservano ampie cavità telangettasiche. Essi sono a tipo embrionale e presentano la medesima struttura rilevata nei casi innanzi descritti. Non si notano però emorragie e nell'interno del tessuto neoplastico non si riesce a mettere in evidenza pigmento ematico.

Caso 5. – *I. F.* di anni 44, avvocato, da Napoli.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota personale.

Asserisce di aver notato da circa tre anni in corrispondenza della arcata dentaria superiore destra, regione incisivo-canina, una tumefazione sorta, a dir dell'infermo, quasi all'improvviso e della grandezza di un piccolo fagiuolo. Essa però

è andata crescendo molto lentamente, senza dare altra molestia che lieve disturbo nella masticazione.

All'esame locale si nota in detta regione un tumoretto della grandezza di una grossa fava, di colorito rossastro, di consistenza dura, non spostabile e poco dolente alla pressione.

L'infermo venne operato il 4 febbraio 1929 e dopo otto mesi non presenta nulla di notevole nel sito dell'intervento.

Esame macroscopico. — Piccola massa faviforme, che misura 20 mm. di lunghezza e 12 mm. di altezza per 8 mm. di spessore, a superficie irregolare, lobulata, di consistenza duro-elastica. Al taglio colorito grigio-scuro, con qualche punticino giallastro.

Esame microscopico. — In questo caso risulta molto evidente la disposizione lobulare, e già a piccolo ingrandimento si osservano fasci connettivali, che, dipartendosi dalla capsula periferica, ed intersecandosi variamente, circoscrivono spazi a guisa di alveoli, variabili per forma ed ampiezza. In questi ultimi è contenuto il parenchima costituito, al pari dei blastomi precedentemente descritti, da cellule fusate e da cellule giganti polinucleate. Numerosi sono i capillari sanguigni, intorno ai quali si addensano abbondanti elementi parenchimali e tra questi non rare cellule giganti, che, molto spesso, si notano accollate alla parete fino a ridosso dell'endotelio e delle volte fino a sporgere dentro il lume vasale, assumendo in tali casi forma rotonda e limiti molto netti.

Il reticolo collagene in questo neoplasma è abbondante, e facilmente visibile; esso prende intimi rapporti con i prolungamenti che si dipartono dalla periferia delle cellule parenchimali, fusate e giganti, ed in alcuni punti sembra quasi derivare da essi.

Al microscopio si notano solo scarse emorragie, mentre che tra gli elementi parenchimali ed in minor quantità nelle trabecole connettivali si osservano numerosi granuli di pigmento ematico, di colorito vario dal gialletto al bruno. Per lo più tale pigmento è extracellulare, solo in alcuni punti si riscontrano anche granuli intracellulari.

Gruppo B. – Tumori ossei.

Caso 6. – *B. G.*, di anni 37, donna di casa, da Capaccio.

Nulla nel gentilizio. Immune da tare ereditarie, non ha precedenti morbosi. L'attuale malattia, a dire dell'inferma, ebbe inizio al principio dell'inverno del 1924, epoca in cui si manifestarono ad intervalli irregolari dolori abbastanza intensi in corrispondenza del polso sinistro. Dopo alcun tempo, mentre il dolore diminuiva progressivamente d'intensità, la suddetta regione si andava tumefacendo lentamente. L'intumescenza è andata mano mano sempre accrescendosi, fino ad assumere nello spazio di circa 8 mesi notevoli dimensioni, cagionando limitazione dei movimenti della mano, per tal fatto l'inferma ricorse ad un chirurgo della nostra città.

In corrispondenza dell'articolazione radio-carpica di sinistra, l'esame obbiettivo metteva in evidenza una tumefazione abbastanza estesa, ricoperta da cute normale, e che alla palpazione appariva a limiti imprecisi, a superficie irregolare, di consistenza dura.

L'esame radiologico mostra un rischiaramento cistico dell'epifisi inferiore del radio, evidente specie in posizione laterale, e notevole distruzione ossea. Con la diagnosi di « sarcoma osseo » l'inferma fu operata di resezione nel settembre 1925, ed il pezzo asportato venne inviato al Prof. Tramontano. Dopo due anni dall'intervento non si osservava nulla di notevole in sito.

Esame macroscopico. — Il pezzo ottenuto dalla resezione misura 10 cm. di lunghezza; esso è rivestito per tutta la sua estensione dal periostio e comprende l'epifisi inferiore del radio, la metafisi e piccola parte della diafisi. Quest'ultima si mostra macroscopicamente normale, mentre l'epifisi, notevolmente aumentata di volume, presenta la corticale in più punti e per varia estensione ulcerata.

Praticando uno spaccato in senso verticale, si mette in evidenza un tessuto molle in più punti friabile, che si lascia facilmente staccare dalla parete e che presenta colorito vario dal grigio-biancastro al bruno. Esso è racchiuso in una cavità piriforme, della grandezza di un piccolo limone, che occupa tutta la regione epifisaria e si va restringendo verso la diafisi, è rivestita da pareti sottili con nicchie e creste poco elevate.

Esame microscopico. — La struttura istologica della massa asportata è del tutto identica a quella delle epulidi precedentemente descritte, ed al pari di queste, è costituita da stroma e parenchima. Quest'ultimo non presenta note sue proprie, esso risulta infatti di cellule piccole, rotonde e fusiformi, e di cellule giganti polinucleate.

Le prime formano la maggior parte del blastoma, mostrano i caratteri morfologici già descritti nei casi precedenti e sono variamente aggruppate. Fra di esse si possono osservare solo rare forme in cariocinesi. Le cellule giganti anche in questa osservazione mostrano numerosi prolungamenti, per cui presentano forma irregolare; solo raramente esse sono addossate alle pareti vasali, in cui a volte sporgono, assumendo in tal caso forma rotonda. I nuclei, sempre numerosi, sono ammassati per lo più al centro. Nel citoplasma si mettono in evidenza rari e piccoli vacuoli, irregolarmente disposti e che, con ogni probabilità, rappresentano tracce di detrito grasso rimosso nel corso della preparazione istologica. In queste cellule non si riscontrano cariocinesi.

Una differenza notevole di fronte all'epulide mostra invece lo stroma, il quale, mentre nelle zone ricche di cellule parenchimali, fusate e giganti, appare in forma di sottilissime fibrille collagene che s'intersecano in tutte le direzioni, al contrario, laddove il parenchima è più scarso, appare abbondantemente sviluppato, sotto forma di densi fasci fibrosi, costituiti da cellule fusate, riunite in cordoni variamente intrecciati, con pochi vasi sanguigni. In questi tratti, in cui lo stroma è più abbondante, si rivengono ancora scarse travecole ossee, a limiti molto irregolari dalla cui periferia si dipartono sottili prolungamenti che, disperdendosi nella rete stromatica, vanno ad unirsi alle fibrille collagene di essa. Osteoblasti di forma tipica non si riscontrano in queste trabecole e mancano assolutamente gli osteoclasti.

Nella massa del tessuto neoformato si osservano ancora, specie alla periferia, numerosi capillari a tipo embrionale, che a volte assomuno proporzioni enormi in modo da formare ampie cavità telangettasiche. In essi si osservano per lo più scarsi corpuscoli rossi, mentre nell'interno del tumore, irregolarmente disposte, si mettono in evidenza estese zone emorragiche (Fig. 3), in cui gli elementi ematici sono

ancora ben visibili. Intorno a queste zone si riscontrano parecchie cellule giganti in cui non è possibile mettere in evidenza granuli di emosiderina.

L'esame istologico dell'involucro esterno fa rilevare poco di notevole. Il periostio è lievemente ispessito, in esso non si osservano note d'infiammazione, ma si mettono in evidenza numerosi granuli di emosiderina. Al di sotto del perisostio, la corticale, anch'essa ispessita per la maggiore estensione, si presenta in più tratti distrutta e costituita da tessuto osseo di neoformazione.

Caso 7. — *M. D.* di anni 41, da Napoli, operaia.

Anamnesi familiare e personale remota negativa.

Nell'ottobre 1926, senza trauma alcuno, apparve in corrispondenza del collo del piede destro una piccola tumefazione, che andò lentamente crescendo, cagionando difficoltà nella deambulazione a causa dei dolori che, dapprima lievi, divennero sempre più violenti.

L'esame obbiettivo faceva rilevare una deformazione del terzo inferiore della tibia destra, che si presentava uniformemente ingrossata per un tratto di 8 cm. In tale regione la cute era di aspetto normale e la palpazione non faceva rilevare alcuna discontinuità ossea. L'esame dello scheletro non dimostrò alcuna deformità a carico delle ossa del cranio, della faccia, del torace, degli arti superiori e di quello inferiore sinistro.

L'esame radiologico della tibia destra mise in evidenza una notevole distruzione ossea, estesa a tutta l'epifisi, la metafisi ed a parte della diafisi.

La corticale per la maggiore estensione assottigliata, raggiungeva in tratti considerevole spessore. Nulla a carico delle altre ossa.

Nel maggio 1927 venne praticata la resezione. Mancanza assoluta di recidiva.

Esame macroscopico. — Il materiale inviato per l'esame istologico consiste in una diecina di pezzi di 1 a 2 cm. di diametro, a superficie irregolare, di colorito grigiastro-bruno, di consistenza molle-elastica.

Esame microscopico. — Il reperto istologico è analogo a quello descritto nel caso n. 6 e cioè in mezzo a un delicato reticolo collagene, ricco di capillari sanguigni, si riscontra il parenchima blastomatoso, costituito da cellule fusate e giganti polinucleate, queste ultime quasi uniformemente disposte. Anche qui la sostanza intermedia appare in tratti sotto forma di densi fasci fibrosi, con zone evidenti di metaplasia osteoide, in cui si osservano trabecole ossee in formazione. Mancano osteoblasti ed osteoclasti.

Specialmente nelle zone profonde si osservano numerose e vaste zone emorragiche, circondate per lo più da tessuto necrotico. Emosiderina si nota sia in forma di cumuli che di granuli, variamente disposti.

Caso 8. — *B. G.*, di anni 33, da Laino Bruzio (Cosenza), ammogliato, senza prole.

È ricoverato nell'Ospedale Incurabili, Sala Malta, letto n. 12, nel febbraio 1930.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e remota.

L'infermo riferisce che, circa sette anni or sono, cadde battendo violentemente con la faccia antero-interna dell'estremità prossimale della tibia destra. Avvertì forte dolore e si produsse notevole ematoma, che gli fu inciso da un chirurgo di

Cosenza. I dolori però non cessarono, anzi, a dire dell'infermo, andarono sempre più accentuandosi, e dopo circa due mesi dalla caduta, apparve in sito una piccola tumefazione, che, dapprima della grandezza di una nocciuola, andò progressivamente aumentando di volume, fino a raggiungere le proporzioni di un grosso mandarino. Ricorse ad un sanitario di Cosenza, che decise senz'altro di praticare l'amputazione della gamba destra, e l'intervento avvenne alla fine del 1924.

L'infermo asserisce di essere stato per alcun tempo bene, ma dopo 5-6 mesi dall'operazione, incominciò ad avvertire nella regione inguino-crurale destra un senso di molestia nell'applicazione dell'apparecchio di protesi, e con la palpazione notò in tale sede un tumoretto, quanto una grossa noce, modicamente spostabile, che per alcun tempo non dette molto disturbo. La tumefazione però è andata lentamente ma progressivamente aumentando, per cui due anni or sono ricorse ed un chirurgo, che eseguì l'asportazione di essa. Intanto dopo circa tre mesi dall'atto operativo, l'infermo ha visto ricomparire la tumefazione alla regione inguino-crurale, che gli ha provocato molta molestia nell'applicare l'apparecchio di protesi, spesso dolori, ed è cresciuta notevolmente, sino a raggiungere in meno di due anni rilevante grandezza, per cui ha chiesto ricovero nell'Ospedale Incurabili.

Esame obbiettivo. — Il paziente è un uomo abbastanza robusto, e nulla si rileva a carico dei singoli organi ed apparati.

Esame locale. — Nella regione inguino-crurale destra si osserva una tumefazione, a limiti non netti, rivestita di cute normale, sulla quale vi è una cicatrice lineare lunga circa 8 cm.

Alla palpazione detta massa è facilmente delimitabile, diretta obliquamente dall'alto al basso e da fuori in dentro. Essa ha forma ovoidale, grandezza di una piccola testa di feto, consistenza duro-elastica e superficie irregolare.

Inoltre è poco spostabile, non aderente alla cute soprastante e dolente alla pressione. Invitando il paziente a contrarre i muscoli dell'arto, si può constatare che la tumefazione fa corpo con essi e nell'istesso tempo si nota la scomparsa della mobilità passiva in senso laterale, messa in evidenza a muscoli rilasciati.

La radiografia del femore e dell'articolazione coxo-femorale dimostra completa integrità dell'osso, del periostio e delle superfici articolari.

Il paziente viene operato il 1° marzo (Prof. Cera) e la massa asportata è inviata al Tramontano per l'esame istologico.

Esame macroscopico. — La massa asportata (v. Fig. 4) ha forma ovoidale, volume di una piccola testa di feto, colorito grigiastro, superficie irregolare, consistenza duro-elastica. Essa presenta residui evidenti di fibre muscolari.

Al taglio si mostra abbastanza consistente e la superficie di sezione è anfrattuosa ed è costituita di tessuti per lo più grigio-giallastro, con zone bianche quasi madreperlacee, come di cartilagine, ed altre brune.

Esame microscopico. — Procedendo dalla periferia verso il centro della massa asportata, si nota all'esterno una zona di tessuto muscolare con alterazioni molteplici, e propriamente alcune fibre si presentano atrofiche, in molte la striatura trasversale è poco evidente, in altre è addirittura scomparsa. Spesso i nuclei del sarcolemma sono aumentati di numero ed a volte anche di volume.

Man mano che andiamo verso il centro, si osserva tra fibra e fibra, un tessuto neoplastico, che nella sua struttura istologica, somiglia a quella dei casi precedenti. A piccolo ingrandimento si nota che dalla capsula d'involucro, costituita da tessuto connettivo denso, si dipartono numerose travate, piuttosto spesse, che si addentrano verso il centro della neoformazione, dividendola in tante piccole zone di forma varia, entro cui si mette in evidenza il parenchima, costituito da elementi cellulari fusiformi o rotondi, e da cellule giganti polinucleate, aventi i caratteri già descritti in precedenza, e per lo più riunite in gruppi.

Inoltre qua e là si osservano cellule globose, ovoidali od ellittiche, con membrana periferica, citoplasma omogeneo o finemente granuloso e nucleo evidente, le quali mostrano perciò i caratteri delle cellule cartilaginee allo stato epitelioide (v. Fig. 5). In più punti questi elementi si continuano con le cellule fusiformi del parenchima, ed a volte sono riuniti in ammassi di varia grandezza, al cui centro appaiono evidenti depositi calcarei, con apparente formazione di trabecole ossee. Vedremo più innanzi l'importanza di tale reperto.

In questa neoformazione, inoltre, si osservano numerose cellule xantomatose.

Discretamente numerosi i vasi e le lacune vasali, con pareti normali o ridotte al solo endotelio. Lievi emorragie ed accumuli di elementi infiammatori; estese zone di necrosi.

Abbiamo creduto di riportare il caso 8º nel gruppo delle neoformazioni ossee, in quanto dalla storia clinica appare evidente che la massa da noi esaminata rappresenti la metastasi di un neoplasma sorto sette anni prima alla tibia.

Caso 9. – *B. A.*, di anni 35, da Napoli, maritata con prole. Nulla di notevole nel gentilizio e negli antecedenti personali.

Asserisce che da tre mesi ha notato al dorso e propriamente a livello della 5 costa destra tra margine interno della scapola e colonna vertebrale, un dolore sordo, continuo. A causa di esso, nel febbraio scorso praticò dei massaggi in detta regione, in seguito ai quali si determinò cospicuo ematoma, per cui l'inferma consultò un chirurgo che credette opportuno intervenire (marzo 1930). All'operazione si rinvenne una massa, della grandezza e forma di una grossa noce, di consistenza duro-elastica e aderente saldamente al corpo della 5 costa nella regione suddetta.

Esame macroscopico. — Il pezzo asportato fu inviato al Tramontano per l'esame istologico. Esso presenta grandezza e forma suddetta, superficie irregolare, colorito grigio-giallastro, consistenza duro-elastica, stridente in parecchi tratti al taglio.

Esame microscopico. — Il reperto istologico è in generale simile a quello dei casi precedenti. Ed infatti da una capsula connettivale d'involucro si dipartono larghi cordoni, che suddividendosi in ramificazioni secondarie, sempre più sottili, si riducono in delicate fibrille, che, intersecandosi variamente, danno al blastoma un aspetto irregolarmente alveolare.

Gli elementi del parenchima neoplastico sono rappresentati da cellule rotonde od ovoidali piuttosto grosse e da elementi giganti polinucleati, variabili per forma e grandezza, quasi regolarmente disposti, molto numerosi e ricchi di nuclei.

Importante in questo caso è che molti campi microscopici sono costituiti esclusivamente da estesi ammassi di cellule cartilaginee, in tratti più o meno atipiche (v. Fig. 6). Non si riscontrano cellule xantomatose, nè trabecole ossee. I vasi sono

piuttosto numerosi e qua e là si mettono in evidenza accumuli informi di pigmento emosiderinico.

Gruppo C. – TUMORI DELLE GUAINE TENDINEE E DELLE ARTICOLAZIONI.

CASO 10. – *F. D.*, di abbi 34, da Cava dei Tirreni, contadino.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e negli antecedenti personali. Asserisce che da circa otto anni ha notato in corrispondenza della regione tenare della mano sinistra, la comparsa di una piccola tumefazione della grandezza e forma di un pisello, la quale è andata progressivamente aumentando di volume, senza arrecare altra molestia che impaccio meccanico alla flessione del dito.

All'esame obbiettivo si rileva sulla base della prima falange del pollice sinistro una tumefazione della grandezza di una castagna, a limiti netti, a superficie equabile, di consistenza uniformemente dura, indolente, discretamente mobile sul piano profondo, aderente alla cute, che mostrasi ispessita. I movimenti delle dita sono normali, solo quello della flessione del pollice è alquanto limitato. Linfoghiandole prossimiori indenni. L'esame degli altri organi e sistemi non fa notare alcunchè di patologico. Cutireazione di v. Pirquet negativa. Reazione di Wassermann e Meinicke negative.

Intervento (12 aprile 1926). — Anestesia locale novocainica. Incisione ovalare lungo l'asse del pollice. Exeresi in toto del tumore, la cui base d'impianto è fortemente aderente col tendine del flessore lungo del pollice. Sutura. Non recidiva.

Esame macroscopico. — Il nodo asportato ha l'aspetto di una castagna e misura 3 cm. di lunghezza per 2 di spessore. Ha superficie liscia e colorito bruno. Al taglio consta di una parte periferica di colorito bianco-roseo, di consistenza fibrosa che aderisce fortemente alla cute e circonda da ogni parte un nucleo centrale, della grandezza di un fagiolo, di colorito grigiastro con piccole zone giallo-rossastre e brune, che danno al nodulo istesso un aspetto marmorizzato.

Esame microscopico. — Gli strati cornei dell'epidermide sono fortemente ispessiti, ma non hanno alcun rapporto col tessuto neoformato, dal quale sono separati da una capsula abbastanza spessa. Da questo involucro connettivale, scarso di elementi cellulari, si dipartono setti irregolarmente raggiati, che, intersecandosi variamente, delimitano alveoli irregolari per forma e grandezza. Man mano che la trama di sostegno si addentra nelle zone più centrali della massa blastomatosa, essa si divide in ramificazioni secondarie sempre più sottili e delicate, che costituiscono un reticolo a maglie molto fini, il quale assume uniformemente la colorazione rossa col van Gieson. In alcuni tratti della periferia, specie in corrispondenza della zona d'impianto, la capsula racchiude fasci di connettivo a disposizione longitudinale, paralleli, simili a quelli costituenti la guaina fibrosa dei tendini. Gli elementi propri della neoplasia sono rappresentati da cellule per lo più fusate, di grandezza varia, con nucleo rotondeggiante, regolare, ricco di cromatina e provviste di uno o più nucleoli e con scarso protoplasma. Tali cellule però non hanno un carattere unico, e dalla forma fusata si passa in alcuni punti a quella poliedrica o rotonda.

Accanto a tali elementi, variamente disposti ed aggruppati, si osservano nu-

merose cellule giganti polinucleate (Fig. 7), di forma rotonda od ovalare, di grandezza diversa. Il protoplasma è di aspetto omogeneo, nettamente acidofilo; esso a volte presenta limiti netti, a volte invece dalla periferia si dipartono sottili prolungamenti che si disperdono nel reticolo collagene circostante. Tali cellule sono fornite di numerosi nuclei, ovoidi, di grandezza uniforme, abbastanza distinti, più o meno carichi di colore, con piccolo nucleolo puntiforme e chiaramente visibile. Essi o sono irregolarmente sparsi nella sostanza protoplasmatica, oppure disposti alla periferia a semiluna o ad anello; in ogni caso però sono nettamente distinti gli uni dagli altri, ed il loro numero per lo più varia, in proporzione alla grandezza cellulare. Non si notano nuclei in mitosi, nè vacuoli nell'interno delle cellule giganti.

Nelle aree che risultano dall'incrociarsi delle fibre e fibrille collagene, accanto ai descritti elementi fusati e giganti, si rilevano ancora delle cellule a tipo poligonale (Fig. 8), di dimensioni varie, con protoplasma tenue, come spugnoso, areolare e con nucleo centrale o eccentrico a seconda della differente direzione e del diverso piano in cui è caduto il taglio. Il nucleo ha un diametro medio di 5 μ, forma ellittica o rotondeggiante e presenta un reticolo cromatico non molto abbondante e piuttosto sottile.

Nelle sezioni ottenute col microtomo congelatore, queste cellule si mostrano cariche di gocciole e granuli che si colorano in rosso col Sudan e lo scarlatto R., ed in nero in pezzi fissati in soluzione osmiche. Si tratta dunque di cellule xantomatose, le quali sono disposte specialmente nelle zone periferiche del nodulo neoplastico.

Nella massa blastomatosa si osservano ancora numerosi vasi sanguigni, il cui lume è variabilissimo per forma ed ampiezza. Infatti accanto a formazioni vasali di calibro piccolissimo si notano enormi fessure rotonde od ovalari; in ogni caso la parete è costituita di un semplice strato di cellule endoteliali avvolto esternamente dagli elementi propri del parenchima. Nel loro lume solo raramente si incontrano corpuscoli rossi.

Alla periferia del neoplasma si osservano vaste zone emorragiche, mentre qua e là in tutta la massa neoplastica si mette in evidenza un pigmento color ruggine, variamente disposto, a volta in ammassi irregolari, rilevabili già a piccolo ingrandimento, a volta sotto forma di piccoli granuli polverulenti situati irregolarmente intorno alle cellule parenchimali.

CASO II. – Si tratta di una donna di 43 anni, la quale, per quanto ci è stato riferito, notò circa due anni fa la comparsa di una piccola tumefazione in corrispondenza della regione palmare della seconda falange del medio della mano destra, tumefazione che è andata lentamente ma progressivamente aumentando di volume, fino a raggiungere le proporzioni di una nocciuola.

Fu operata nel settembre 1928, e dopo oltre un anno dall'operazione, nulla di notevole si rilevava nella regione operata.

Esame macroscopico. — Neoplasia del volume e della forma grossolana di una nocciuola, che misura 2 cm. di lunghezza per 1 e mezzo di spessore. Presenta superficie lobulata, colorito grigio tendente al giallastro.

Al taglio risulta di una sottile capsula esterna e di un nodulo centrale, duro, compatto, di aspetto marmorizzato per l'alternarsi di strie biancastre e di zone bruno-rameiche.

Esame microscopico. — Il quadro istologico mostra grande rassomiglianza col caso precedente. La struttura a lobi è nettamente visibile, e nei setti connettivali più spessi si nota abbondante sostanza collagene sotto forma di grosse fibre dalle quali si diramano sottili prolungamenti, che vanno a disperdersi tra le cellule del parenchima.

Questo, al pari del tumore dianzi descritto, è costituito da tre tipi di elementi: fusati, giganti polinucleati e xantomatosi. Le cellule giganti sono scarse, mentre le xantomatose sono abbondanti e si mostrano cariche di grasso, il quale si mette in evidenza sotto forma di piccoli cumuli anche al di fuori di detti elementi.

Il tumore è ricco di vasi e si notano nella sua massa numerose piccole emorragie. Emosiderina si riscontra in grande quantità specie al centro del nodulo, e più abbondante in vicinanza dei capillari piuttosto ampi.

CASO 12. – Si tratta di un uomo di 38 anni, il quale, per quanto ci è stato riferito, nel febbraio 1929, senza aver subito alcun trauma, notò la comparsa di una piccola tumefazione in corrispondenza della base del primo metacarpo della mano sinistra. Essa è andata crescendo lentamente ma in modo graduale, fino a raggiungere le dimensioni di una grossa mandorla.

All'esame obbiettivo il tumore presentava superficie lievemente lobulata, limiti abbastanza netti e consistenza dura, uniforme. Esso era inoltre spostabile solo in senso trasversale e poco dolente alla pressione.

Assenza di adenopatie epitrocleari ed ascellari.

L'esame radiologico non ha fatto rilevare alterazioni a carico dello scheletro della mano.

L'infermo fu operato il 18 novembre 1929, e secondo il reperto operatorio, il blastoma aderiva fortemente alla guaina tendinea del lungo abduttore del pollice.

Esame macroscopico. — Il pezzo asportato ha forma e grandezza di una grossa mandorla, con superficie lievemente lobulata e consistenza duro-elastica, uniforme. Alla sezione si mette in evidenza una sottile capsula esterna, che involge il nodulo centrale, di consistenza più molle e di colorito vario, dal grigio al bruno.

Esame microscopico. — Lo stroma è denso e compatto alla periferia dove forma uno spesso strato, non ricco di elementi cellulari, dal quale si dipartono cordoni connettivali, che si approfondano nell'interno del blastoma, senza dare però una tipica struttura lobulare, come nei casi precedenti. Accanto a questi fasci fibrosi ed in dipendenza di essi si nota, più verso il centro, un abbondante reticolo di sottili fibrille collagene, che s'intersecano disordinatamente in tutte le direzioni, dando luogo ad un intricato groviglio, in cui, qua e là, si mettono in evidenza cumuli di cellule parenchimali isolate.

Il parenchima è costituito da cellule fusate e rotonde, di uguali dimensioni, ma variamente orientate, e da cellule giganti polinucleate, a contorni molto frastagliati, irregolarmente disposte ed aggruppate e per lo più addossate alla parete dei vasi, nel cui lume a volte sporgono. Non si notano mitosi, nè vacuoli o pigmento nell'interno di tali cellule.

Numerose cellule xantomatose si riscontrano alla periferia (Fig. 8).

I vasi sanguigni sono scarsi e presentano i caratteri già descritti nel caso 9;

i vasi linfatici invece, numerosi specie perifericamente, laddove cioè lo stroma è denso e compatto, si mostrano enormemente dilatati (v. Fig. 9).

Mancano depositi evidenti di pigmento ematico.

Gruppo D. – Tumori a cellule giganti della cute.

Caso 13. – De R. V., di anni 27, da Arzano, tramviere.

Nulla di notevole nel gentilizio. Ha sofferto blenorragia nel 1918, nega lue.

Nell'agosto 1924 cominciò ad avvertire un senso di molestia alla mammella sinistra; e portandosi la mano in detta regione, notò la presenza di noduli multipli della grandezza di un grosso pisello. Applicò delle pomate localmente e credette di migliorare, ma i dolori si presentavano ad intervalli irregolari, per cui, impensieritosi consultò il Tramontano il 20 Novembre 1926.

L'esame obbiettivo della regione mammaria faceva notare al di sotto del capezzolo, quattro noduletti, della suddetta grandezza, situati superficialmente nel cellulare sottocutaneo, nettamente delimitabili, distinti l'uno dall'altro, non aderenti alla cute e spostabili sul piano profondo, di consistenza duro-elastica e dolenti solo a forte pressione. Assenza di ingorghi ghiandolari prossimiori.

Cutireazione negativa. Reazione Wassermann negativa.

La ricerca della colesterina nel sangue, praticata col metodo della digitonina (Windaus) e con quello colorimetrico di Grigault per controllo, ha messo in evidenza aumento di detta sostanza (4.22°/°°).

Intervento (12 dicembre 1926). — Anestesia novocainica. Incisione della cute e del connettivo sottocutaneo, in cui sono indovati i noduli. Exeresi in toto di essi, sintesi completa delle parti molli. Guarigione per prima.

Dopo tre mesi dall'intervento si rilevavano nella regione due piccoli noduli, aventi gli stessi caratteri di quelli asportati. Un esame successivo sulla colesterina nel sangue diede gli stessi risultati.

Esame macroscopico. — I tumoretti asportati, al numero di quattro, hanno tutti il volume e la forma grossolana di un grosso pisello, presentano inoltre superficie liscia, senza accenno a lobatura, colorito grigiastro e consistenza duro-elastica. Al taglio si mette in evidenza una sottile capsula periferica ed un nodulo centrale di consistenza molliccia e di colorito giallastro.

Esame microscopico. — Al pari dei tumori innanzi descritti, il nodulo (in tutti i quattro tumoretti) è limitato da una sottile capsula, ricca di formazioni vasali e di fibre collagene, che, suddividendosi, si approfondano tra le cellule del parenchima, senza dare però un caratteristico aspetto lobato.

Differenze notevoli si riscontrano nel nodulo centrale, nella cui massa, già a piccolo ingrandimento, si notano, nei preparati colorati coi comuni metodi, numerosi vacuoli di forma rotonda od ovalare e di dimensioni varie, irregolarmente sparsi od aggruppati e fittamente circondati da cellule, che, in massima parte, presentano i caratteri delle cellule xantomatose. Si tratta cioè di elementi poliedrici o rotondi, a margini netti, con nucleo piccolo rispetto al corpo protoplasmatico, oscuro, ricco di cromatina, di forma rotonda e situato per lo più alla periferia della cellula. Il

protoplasma, nei preparati trattati con i solventi dei grassi, nella maggior parte appare costituito da una rete areolare estremamente fine e ricca di vacuoli.

Accanto a tali elementi e frammiste ad essi, si osservano numerose cellule giganti, di forma e dimensione assai varia (v. Fig. 10), ma a contorni molto precisi, in modo che, a differenza di quanto abbiamo osservato negli analoghi elementi dei neoplasmi dei tre gruppi precedenti, dalla periferia del protoplasma non si vede partire alcun prolungamento. Inoltre il citoplasma delle cellule giganti, al pari di quello degli elementi xantomatosi, si mostra ripieno di vacuoli (Fig. 11), i quali danno al protoplasma un caratteristico aspetto schiumoso, e che a volte occupano quasi tutto il corpo cellulare, ricacciando i nuclei alla periferia. Il numero di questi ultimi è assai vario e sulla superficie di taglio se ne possono contare da 2 a 30; essi per i caratteri morfologici per nulla si distinguono da quelli descritti nei casi precedenti.

Nelle sezioni ottenute al microtomo congelatore, i suddetti vacuoli intra ed extracellulati (Fig. 10) appaiono ricolmi di granuli e gocciole di differente grandezza, tinti in rosso col Sudan III e che si osservano anche nelle cellule fusate, elementi scarsi in questo tumore ed aggruppati specialmente al centro.

L'esame istologico dei quattro xantomi cutanei fa notare ancora numerosi vasi capillari, costituiti di un unico strato endoteliale, senza accenno a proliferazione, avvolto dagli elementi del parenchima. Negli interstizi capillari più ampi sporgono talvolta cellule giganti a contorni molto arrotondati. Nelle formazioni vasali solo raramente si osservano corpuscoli rossi ed in tutta la massa neoplastica si riesce a mettere in evidenza scarso pigmento emosiderinico.

CONSIDERAZIONI.

Per far precedere allo studio istopatologico dell'affezione da noi presa in esame, qualche considerazione clinica, abbiamo riportato in succinto le storie degl'infermi, dalle quali risulta in modo evidente la natura benigna dell'affezione. E questa scaturisce infatti, nel maggior numero delle osservazioni, dalla lentezza del decorso, la integrità del tessuto circostante, la netta delimitazione delle neoformazioni, la mancanza di metastasi e di recidiva, e non ultimo lo stato di benessere degli infermi, in cui giammai si è avuto a notare cachessia.

Ed infatti dallo studio dei casi da noi riportati si deduce che gli infermi sono stati colpiti in pieno benessere e senza precedenza di trauma evidente, tranne che nel caso 8.

L'evoluzione del processo poi ha oscillato da un minimo di

pochi mesi (casi 7, 9 e 12) ad un massimo di 8 anni (caso 10), e lo sviluppo manifestatosi in tutti lentamente. L'inizio è stato per lo più insidioso e solo nei casi 3, 6 e 9 la neoformazione fu preceduta da un'evidente sindrome dolorifica, perchè l'infermo del caso 13 avvertì in primo tempo solo un senso di molestia e non vero dolore.

L'integrità del tessuto circostante è risultata evidente nel maggior numero delle nostre osservazioni, e se si eccettua il caso 3, appartenente al gruppo delle epulidi, in cui si osservavano solo piccole ulcerazioni della mucosa gengivale, possiamo dire che, l'integrità del tessuto alla periferia del blastoma è mancata spesso solamente nel gruppo dei neoplasmi ossei, perchè, nei casi 6 e 7, ad esso appartenenti, l'esame radiologico ha fatto notare distruzione ossea evidente, più estesa nel caso 7, e pienamente riconfermata in secondo tempo dall'esame macroscopico ed istologico dei pezzi asportati.

Lo stato generale degl'infermi si è conservato sempre inalterato fino agli stadi tardivi dell'affezione, ed i disturbi funzionali sono stati molto lievi ed insorti solo quando il neoplasma ha raggiunto un certo volume, per cui nel gruppo delle epulidi si sono manifestati disturbi della masticazione, in quello dei tumori ossei limitazione del movimento della mano nel caso 6 e difficoltà della deambulazione nel 7, ed in quello dei tumori delle guaine tendinee impaccio meccanico alla flessione del pollice nel caso 10.

Infine la metastasi neoplastica risultò solo nel caso 8, mentre la recidiva si è osservata anche nel caso 13, per cui l'infermo ha presentato dopo appena tre mesi dall'intervento operatorio, due noduletti nella stessa regione ed aventi gli stessi caratteri di quelli estirpati.

Adunque, da questa breve rassegna dei caratteri clinici, si deduce che le neorformazioni da noi descritte non presentano carattere di malignità, e tutto depone contro il criterio di considerarli sarcomi. Ma l'aver riconosciuto il carattere benigno di tali affezioni non esclude che esse possono anche essere blastomi. Difatti

su tale argomento si discute da lungo tempo, ed allo stato attuale alcuni ritengono i tumori a cellule giganti blastomi, altri li considerano come processi infiammatori. I caratteri clinici potrebbero nel maggior numero dei casi essere a sostegno dell'una e dell'altra veduta, per cui noi riteniamo che solo uno studio istologico accurato può dimostrarne la natura.

Difatti istologicamente le osservazioni da noi riportate, benchè appartenenti a gruppi diversi, presentano evidenti punti di contatto, specie per quanto si riferisce al parenchima. In tutte la massa cellulare è composta in parte di cellule fusiformi, rotonde o stellate, in parte di celule giganti polinucleate, alle quali nei casi 8, 10, 11, 12 e 13 bisogna aggiungere ancora le cellule xantomatose.

Sui caratteri morfologici delle cellule giganti abbiamo già ampiamente parlato, rilevando che si tratta di elementi di grandezza e forma diversa, con protoplasma per lo più omogeneo, acidofilo, fornito di nuclei ovoidi, uguali, abbastanza distinti, più o meno carichi di colore, con piccolo nucleolo puntiforme al centro. Più di tutti tali elementi hanno richiamato l'attenzione degli Autori e sulla loro istogenesi molto si è discusso.

Ricordiamo a tal proposito che Hansemann, Borst, Kölodny ed altri distinguono tre tipi di cellule giganti e cioè quella dei neoplasmi maligni, quella del corpo estraneo (tipo Langhans) e quella dei tumori ossei (tipo dei mieloplassi). Più recentemente Abadie, in base alla natura del tessuto che le contengono, e sopratutto ai caratteri morfologici ed alla loro origine, distingue le cellule giganti in cinque gruppi:

1° Plasmodi multinucleati di alcuni tumori teratoidi (Massabuau), di alcuni pretesi angiosarcomi (Delbet), di grandi dimensioni, poco colorabili, a contorni poco netti, con rari nuclei ripartiti uniformemente.

2° Cellule di Langhans, caratteristiche delle lesioni specifiche (tubercolari, actinomicotiche, ecc.); ovoidali, con prolungamenti periferici, acidofile e con nuclei a corona o a semicorona.

3° Cellule giganti dei tumori delle guaine tendinee e delle

sinoviali, delle epulidi, degli xantomi, le quali differiscono dalle precedenti, perchè presentano contorni dentellati e nuclei raggruppati al centro; alcune acidofile, altre basofile, sono frequentemente in connessione con i vasi e le lacune vascolari.

4° Mieloplassi veri, cioè le cellule giganti delle ossa e dei tumori ossei, osteogenetiche ed osteoclastiche, basofile specie alla periferia.

5° Cellule giganti dei tumori maligni in genere: atipiche, di dimensioni variabili, assai irregolari.

Ora, benchè le cellule giganti rinvenute e descritte dai numerosi osservatori nei cosidetti tumori a mieloplassi, rivestissero i caratteri riportati da Hansemann nel terzo tipo; tuttavia diverse sono state le ipotesi istogenetiche emesse a riguardo.

Ed infatti, mentre il Robin le identifica con i megacariociti del midollo osseo, Durante ammette per esse tre origini diverse, e cioè da vasi trombosati, da invasione di leucociti nella sostanza interelementare divenuta ad essi permeabile ed infine dalla fusione del citoplasma di parecchi elementi. Haupl, D'Urso ed altri le ritengono originate da elementi cellulari della parete vasale, mentre Monod e Malassez, Mastrosimone, Grynfelt, Pilliet e Mauclaire, Stewart, Matthews, Rywkind, ecc., avendo rinvenuto in esse delle cavità piene di sangue ed in relazione con i capillari sanguigni, le hanno ritenute cellule vasoformative arrestate nella loro evoluzione e cioè dei vasi metatipici. Landois e Reid hanno ammesso poi che le cellule giganti derivino da proliferazione atipica dell'endotelio delle guaine tendinee, mentre Albanese ha creduto di poter dimostrare la genesi epiteliale, portando a sostegno della sua tesi l'identico modo di colorarsi delle cellule giganti e dell'epitelio, in contrasto con gli altri elementi che assumono colorazione diversa.

Oggi, però, due concezioni godono il maggior favore, quella sostenuta da Lacène e Moulonguet, Abadie, Tinozzi, Paolucci, ecc., che ritengono le cellule giganti di origine istiocitaria, ma formatesi da tali elementi in modo diverso, e quella sostenuta da Malherbe,

Heurtaux, Longuet e Landel, Coenen, Gaudiani, Martini, Lenzi ed Abetti, ecc., secondo la quale le cellule giganti rappresentano la fusione di più cellule mieloidi, che alla loro volta trarrebbero origine dall'agglutinazione e trasformazione delle cellule del tessuto fondamentale, sul quale s'impianta la neoformazione. Per Rywkind, Arcoleo, Abadie e Venot, i mieloplassi, alla loro volta, potrebbero segmentarsi e dare origine alle cellule mieloidi.

Come si vede molteplici e disparate sono le interpretazioni istogenetiche sulle cellule giganti. Noi, pur avendo spesso riscontrato vasi a tipo embrionale con frequenti proliferazioni dell'endotelio, per la mancanza di rapporto di continuità fra i vasi e gli elementi giganti, riteniamo che questi ultimi non sono da considerarsi germogli endoteliali male sviluppati. Nè possiamo considerare gli stessi elementi dell'epulide e delle neoplasie ossee come veri e propri osteoblasti, per caratteri morfologici, in quanto sono più grandi e contengono maggior numero di nuclei, ed ancora per la mancanza di un carattere funzionale di somma importanza, e cioè la funzione osteoclastica.

Prima di discutere della istogenesi delle cellule giganti, crediamo opportuno accennare al loro eventuale potere fagocitario, da alcuni ammesso, da molti negato.

Dallo studio istologico dei nostri casi risulta che, se la fagocitosi può essere messa in dubbio nei blastomi appartenenti ai primi tre gruppi, in quanto in essi le cellule giganti presentano inclusi raramente nel protoplasma gocciole e granuli di grasso, lo stesso non può dirsi per l'osservazione 13ª. In quest'ultimo caso abbiamo riscontrato infatti, che i cosidetti mieloplassi, a differenza degli analoghi elementi delle neoformazioni dei tre gruppi precedenti, non mostrano alcun prolungamento che si diparta dalla periferia cellulare ed il loro protoplasma, come gli elementi xantomatosi, si mostra ripieno di vacuoli, che a volta occupano quasi tutto il corpo cellulare, ricacciando i nuclei alla periferia, e che, nelle sezioni ottenute al microtomo congelatore appaiono ricchi di gocciole e granuli colorati in rosso giallastro col Sudan III. E non basta, perchè, se nelle

epulidi, nei blastomi ossei ed in quelli delle guaine tendinee, le cellule giganti sono immerse senza alcuna regola nelle maglie del reticolo stromatico, nello xantoma invece, esse, frammiste alle cellule xantomatose, sono disposte con più ordine attorno a numerosi vacuoli, che, nelle sezioni al microtomo congelatore appaiono ugualmente ripieni di grasso. Per tali fatti noi non possiamo negare una funzione fagocitaria alle cellule giganti della osservazione 13ª, nè ritenere errata per questo caso la teoria di Fleissig, Fahr, Wustmann, ecc., e cioè che la comparsa delle cellule xantomatose e degli elementi giganti sia in rapporto ad alterato ricambio della colesterina, in quanto, oltre all'aver notato numerosi accumuli di detta sostanza nei noduli cutanei, la ricerca di essa nel sangue, praticata coi metodi di Windaus e di Grigault, ha messo in evidenza ipercolesterinemia. E se si consideri che tale stato persisteva dopo alcuni mesi dall'asportazione dei noduli, ci possiamo spiegare benissimo la recidiva verificatasi in questo caso.

A conferma di questo modo di vedere stanno le ricerche di Rost, Padwyssorki e Streve, Hossli, Kusnetrowsky, Anitschkow, Hayashi, Lebeder e Basten, ecc., i quali, colesterinemizzando in vario modo gli animali, hanno ottenuto, mediante traumatismi locali, produzioni xantomatose per lo più multiple nella cute e nei tendini. E del resto non si può negare che molto spesso si riscontra la coesistenza di produzioni xantomatose ed ipercolesterinemia, e non sarebbe verosimile parlare in tutti i casi di fortuita coincidenza, contro la quale depongono le statistiche di Addison e Gull, Chambard, Kaposi, Futcher, Bouchet, ecc., dalle quali si ricava che l'ipercolesterinemia, rispettivamente la colesterinosteatosi generale, sarebbero condizioni necessarie per il prodursi dell'affezione xantelasmatica, sebbene ciò, secondo altri, non potrebbe essere ammesso in linea assoluta, dopo le osservazioni di Siemens, di Rosenthal-Braunisch, ecc., i quali trovarono casi di infiltrazione xantomatosa nella cute di individui con contenuto normale di colesterina nel sangue.

Orbene, dicevamo, mentre la funzione fagocitaria non si può

ammettere nei primi dodici casi, essa invece appare evidente nell'ultima osservazione. È questo senza dubbio un rilievo di molta importanza su cui ritorneremo più tardi, dopo aver discusso sugli altri componenti dei tessuti da noi esaminati.

A differenza delle epulidi e dei blastomi ossei, tranne in una sola osservazione di questi ultimi e propriamente l'ottava e nei casi, 10, 11, 12 e 13 abbiamo riscontrato elementi caratteristici, più o meno numerosi, vogliamo dire le cellule xantomatose, sui cui caratteri morfologici ci siamo già precedentemente intrattenuti. Circa la genesi di tali elementi esistono, come per quelli giganti, opinioni diverse, e mentre Waldayer li mette in relazione con le cellule plasmatiche, altri li fanno derivare dalle cellule epiteliali dell'epidermide o dalle cellule delle ghiandole sebacee; altri ne attribuiscono l'accrescimento agli endoteli ed ai periteli dei vasi sanguigni e linfatici. E mentre qualcuno fa derivare le suddette cellule per infiltrazione lipoidea dai fibroblasti proliferati, Ribbert le attribuisce ad una caratteristica specie cellulare a sè: il cromatoforo.

A questo punto facciamo rilevare un fatto di somma importanza, e cioè che nei blastomi appartenenti al terzo gruppo e nell'osservazione ottava, le xantom-cellule sono situate alla periferia della neoformazione, riunite per lo più in ammassi irregolari attorno a vasi enormemente dilatati, mentre nel caso 13 esse sono disposte quasi uniformemente in tutto il tessuto, attorno a vacuoli di varie dimensioni, che nei tagli al microtomo congelatore appaiono ripieni di gocciole grassose. Sebbene presentino gli stessi caratteri morfologici, possiamo considerare gli elementi dei due gruppi alla stessa stregua? Evidentemente no, e per il fatto che la trasformazione xantomatosa si trova esclusivamente alla periferia del nodulo, e non al centro, dove si riscontrano cellule giganti simili a quelle dell'epulide, dobbiamo nei casi 8, 10, 11 e 12 considerare le cellule xantomatose come elementi in fenomeni regressivi. A tal uopo ricordiamo le ricerche di Kirch, le quali hanno fatto notare che in speciali condizioni tutti i blastomi possono diventare xantomatosi, se vi è ipercolesterinemia permanente come fatto

costituzionale o la colesterinofilia di speciali complessi cellulari ammessa da Siemens. Ma, indipendentemente dalla ipercolesterinemia costituzionale, Lubarsch ha indicato il posto importante che occupano i vasi linfatici nella xantomatosi ed ha dimostrato che la stasi linfatica favorisce il processo infiltrativo, e noi non possiamo che pienamente riconfermare ciò nei blastoni delle guaine tendinee, per avere rilevato in essi, specie nel caso 12, vasi linfatici enormemente dilatati e ripieni di linfa alla periferia del tessuto neoformato, laddove cioè lo stroma è denso e compatto e dove si sono ammassate le cellule xantomatose.

Lo stesso, non possiamo dire nel caso 13, in cui le xantom-cellule, prendono intimi rapporti con accumuli di grasso, fagocitandolo, onde non sembrerà illogico considerare cellule xantomatose e giganti dello xantoma cutaneo, da noi descritto, come elementi istiocitari.

Da quanto finora abbiamo esposto si deduce che, per l'uniforme disposizione di cumuli di eteri colesterinici in tutta la massa di neofarmazione, per i caratteri degli elementi mieloidi e giganti, per l'evidente fagocitosi da parte di queste cellule, per la presenza di ipercolesterinemia e per la molteplicità dei noduli, nel caso 13° ci troviamo in presenza di un vero granuloma, frutto di lenta reazione istiocitaria, causata magari da lesioni o da trauma, sfuggito alla nostra osservazione ed a quella dell'ammalato. Per il trauma stesso si sono formate condizioni favorevoli per il depositarsi di pigmento ematico e di eteri colesterinici e quindi il riassorbirsi di detta sostanza da parte degli istiociti locali, con formazione degli speciali elementi xantomatosi, mieloidi e giganti. Che infatti il sistema reticolo-istiocitario sia sede del ricambio dei grassi e lipoidi è dimostrato dall'aspetto delle cellule istiocitarie del fegato, della milza, del midollo osseo, delle linfoghiandole, ecc., nella colesterinemia sperimentale (Anitsckow, Gamna, ecc.) ed in altre affezioni. E che abbia importanza anche per il ricambio pei pigmenti è pure dimostrato principalmente dai lavori di Borrel e di Masson, dai quali si deduce che il « réseau trophique » ed il « plan

pigmentaire » di Borrel non è che il sistema istiocitario del derma.

Lo stesso concetto non possiamo seguire per i primi 12 casi, da noi studiati, e cioè quelli appartenenti al gruppo dell'epulidi, a quello dei blastomi e mieloplassi delle ossa ed a quello infine, dei neoplasmi a cellule giganti delle guaine tendinee e delle articolazioni.

Difatti a differenza della 13ª osservazione, nei primi 12 casi gli elementi del parenchima sono caratterizzati tutti da prolungamenti che, dipartendosi dalla periferia del protoplasma, vanno ad intrecciarsi ed anastomizzarsi con quelli delle cellule vicine e con le fibrille collagene dello stroma, in modo da formare una rete a maglie delicate, evidente nelle epulidi, nei tumori ossei ed ancora più nel caso 12° del gruppo dei blastomi delle guaine tendinee.

Tanto la forma, quanto il numero di tali prolungamenti è assai vario, per cui a volta si mostrano tozzi e grossi, a volta invece molto sottili ed appena visibili con le colorazioni specifiche. Essi dalle cellule giganti si dipartono in maggior numero.

Nelle maglie della delicata rete, risultante dall'insieme dei prolungamenti cellulari, troviamo inclusa abbondante sostanza collagene, per lo più sotto forma di sottilissime fibrille, le quali derivano dallo stroma connettivale, che, duro e compatto alla periferia dove forma uno spesso strato, suddividendosi successivamente in fasci di calibro sempre minore, finisce per ridursi ad un tenuissimo reticolo laddove l'accumulo degli elementi parenchimali è più intenso. Che le cellule del parenchima sono situate in gran parte in questo reticolo è evidente, e gli elementi giganti e fusati appaiono avvolti dalle fibrille collagene, che, disposte all'intorno del protoplasma cellulare, in più punti sembrano penetrare nell'interno delle cellule stesse.

In tutti i casi adunque, già ad un esame d'insieme, si riconosce il carattere mesenchimale del tessuto fondamentale, carattere che ripete la raffigurazione di Hueck del sincizio a forma di spugna, con travate e pori.

Che i blastomi a cellule giganti sono costituiti da tessuto me-

senchimale è un fatto già osservato da Monckeberg, Wustmann, Rywkind, Albertini, Lévy, ecc., sul cui grado di differenziazione non si è raggiunto ancora il completo accordo.

In base ai rilievi ottenuti dalle nostre osservazioni, riteniamo che germi mesenchimali, rimasti assonnati, in dati momenti e per ragioni che a noi sfuggono, in base alla loro potenza embrionale di differenziarsi, evolvono dando origine al blastoma.

Ad avvalorare questa opinione sta difatti il rinvenimento nel tessuto fondamentale delle epulidi e dei neoplasmi ossei di elementi cellulari, che ricordano sia il tessuto osteoide che quello cartilagineo, ed in quello dei blastomi delle guaine tendinee, di altri elementi ancora che ricordano il tessuto tendineo. E noi infatti elementi osteoidi abbiamo rilevato nel caso 3° del primo gruppo, ed ancora più evidente nei casi 6°, 7°, e 8° del gruppo dei blastomi ossei, nel quale si rinvengono evidenti trabecole ossee, a limiti molto irregolari, dalla cui periferia si dipartono sottili prolungamenti, che, disperdendosi nella rete stromatica, vanno ad unirsi alle fibrille collagene di essa.

E che questo processo di ossificazione sia espressione di un grado di maturazione del mesenchima è dimostrato dal graduale passaggio, chiaramente visibile, di tessuto mesenchimale in tessuto cartilagineo ed osseo. Quadri del tutto simili abbiamo riscontrato nei casi appartenenti al gruppo dei blastomi delle guaine tendinee in cui, nei tratti più periferici e più differenziati, abbiamo osservato fasci di connettivo a disposizione longitudinale, paralleli, simili a quelli costituenti la guaina fibrosa dei tendini.

Osteoclasti non abbiamo mai riscontrato nelle trabecole di nuova formazione; si rinvengono invece, in immediata vicinanza di esse, cellule giganti, i cui prolungamenti protoplasmatici sono in connessione con quelli degli elementi cellulari vicini e con le trabecole ossee.

Scaturisce chiaro dall'esame istologico dei primi 12 casi, il carattere mesenchimale del tessuto che li costituisce, e noi riteniamo che le cellule giganti e quelle fusate siano componenti di detto

mesenchima. Le une e le altre presentano evidenti rassomiglianze, per caratteri nucleari e protoplasmatici, e non è forse improbabile la opinione di Albertini, di considerare le prime risultanti da mancata partecipazione del protoplasma nella divisione cellulare, e quest'arresto di sviluppo, secondo Rywkind, potrebbe essere riguadagnato in secondo tempo e le cellule giganti si segmenterebbero per la « discomplessione » di fibre collagene, fatto riconfermato da altri, ma non dalle nostre osservazioni.

Le cellule giganti in questi casi, abbiamo visto, non hanno azione fagocitaria, eppure si riscontrano, specie nelle epulidi e nei tumori ossei, numerose ed estese emorragie e cumuli evidenti di pigmento ematico. Vi sono di quelli che credono tali emorragie la causa essenziale del tessuto neoformato, ma secondo noi in questi casi i versamenti ematici rappresentano solo un fatto secondario, come secondaria a stasi linfatica bisogna considerare la trasformazione xantomatosa delle zone periferiche dei tumori delle guaine tendinee.

A differenza adunque, di quanto König, Ritter, Haupl, Siegmund, Abadie, Fleissig ed altri hanno sostenuto, il tessuto delle epulidi, dei blastomi a mieloplassi delle ossa e di quelli a cellule giganti delle guaine tendinee, non presenta istologicamente alcuna nota caratteristica di un processo flogistico tanto negli strati superficiali che profondi, per cui, a conclusione di quanto abbiamo osservato, riteniamo che debba scartarsi l'opinione di quelli che vogliono considerare questi processi come reazione contro infiammazioni batteriche o emorragie ripetute in seno al tessuto o disturbi del ricambio materiale, e pensiamo invece con la maggior parte degli istologi americani che si tratti di veri blastomi a carattere benigno.

Abbiamo precedentemente notato che nelle nostre osservazioni l'andamento clinico poteva essere a sostegno della natura infiammatoria come di quella neoplastica, ed è per questo che ci siamo indugiati sull'indagine istologica, ma molti autori invece, hanno riportato in casi simili una somma di caratteri clinici che stanno

a sostegno della natura blastomatosa di tali affezioni, ed uno dei più importanti sarebbe, senza dubbio, quello della grande facilità di recidivare in sito ed anche di assumere decorso maligno, dando metastasi.

Dalla letteratura si deduce, infatti, che, per quanto riguarda le epulidi, queste possono dare sebbene raramente recidive, le quali però si osservano frequentemente (secondo Stepinski nei 2/3 dei casi) qualora il trattamento chirurgico fu meno radicale, e che poi l'epulide possa avere sviluppo rapido è anche un fatto certo, e casi di tal genere sono stati descritti recentemente da Perna, Cavallaro, Cardia, ed altri. La recidiva nei blastomi a mieloplassi delle ossa si ha in media nel 35 % dei casi; basta verosimilmente che un piccolo frammento sia sfuggito (caso 8°) al cucchiaio od alla sgorbia per aversi la riproduzione rigogliosa della neoplasia. E la possibilità di un andamento maligno è ormai generalmente riconosciuta anché per queste neoformazioni, in base agli esempi che si fanno sempre più numerosi (Putti, Delitala, Delbet, Turner e Vanz, Gernez e Druon, Mauclaire, Kolodny, Donati, ecc.). Infine per le neoformazioni a cellule giganti delle guaine tendinee sono noti casi che hanno recidivato dopo l'exeresi locale (Heurtaux, Tomaselli, Martini) e sono stati capaci anche di prendere un andamento maligno, invadendo le ghiandole e dando pure metastasi generalizzata (Dor).

La recidiva sta ad indicare senza dubbio un'autonomia di sviluppo, che è propria dei neoplasmi, sebbene l'Haupl creda che essa possa essere spiegata benissimo in base alla natura infiammatoria del tessuto. Le osservazioni poi di Perna, Cavallaro, Cardia, Putti, Delbet, Kolodny, Dor, ecc., dimostrano in modo indubbio l'attitudine dei blastomi a cellule giganti di comportarsi, almeno ad un dato periodo del loro sviluppo, come veri blastomi maligni, ed allora, anche per carattere clinico, dovremmo, seguendo il ragionamento di Putti, de iure negare la loro ipotetica origine infiammatoria come la non meno ipotetica origine distrofica. Oltre a questa attitudine alla trasformazione maligna, le neoformazioni a cellule

giganti presentano una somma di altri caratteri, che induce a ritenerli veri blastomi, e, per quanto riguarda i neoplasmi a mieloplassi delle ossa, tali caratteri, secondo Austoni, sono:

1° Distruggono per assorbimento lacunare l'osso, che si comporta passivamente.

2° Hanno accrescimento espansivo, ed assumono uno sviluppo più rapido e più rigoglioso quando hanno superata la barriera dell'osso.

3° A contatto del periostio provocano una vivace proliferazione ossea che forma una nuova capsula e questa deve certamente rinnovarsi per seguire l'espansione del tumore.

4° Possono originarsi anche sul margine dell'osso e dalle parti molli.

5° Prediligono, come i sarcomi, le epifisi fertili dei soggetti giovani, esenti da altre infermità ed insorgono per lo più dopo un trauma locale.

6° La loro struttura istologica è talora tanto simile a quella dei sarcomi da non permettere una sicura differenziazione, mentre spesso, specie nella varietà epulide, è quella dei tumori misti.

Nelle nostre osservazioni non si è nel maggior numero dei casi notata una trasformazione maligna del processo, ad eccezione del caso 8, in cui si è avuto a notare metastasi e recidiva, e questa si è osservata anche nel caso 13 il quale però si differenzia dagli altri, come abbiamo già detto, anche per i caratteri istologici. Nel caso dei blastomi ossei abbiamo riscontrato alcune delle note riportate dall'Austoni a conferma della loro natura neoplastica. Tali caratteri hanno indubbiamente gran valore, ma più di tutti l'ultimo, riguardante la struttura istologica, sulla quale maggiormente abbiamo voluto richiamare l'attenzione e che, come abbiamo notato, è identica per le neoformazioni dei primi tre gruppi.

CONCLUSIONI.

Dai casi studiati possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1° I cosidetti tumori a cellule giganti (epulide, blastomi a mieloplassi delle ossa, neoplasie delle guaine tendinee e delle articolazioni) rappresentano un unico gruppo istogenetico, ed appartengono ai veri blastomi.

2° Sono neoplasmi di origine mesenchimale, nati da tessuto embrionale, che, rimasto assonnato ha la possibilità in un dato momento per ragioni che a noi sfuggono di dare origine al blastoma.

3° Il tessuto da cui sorge il neoplasma nella differenziazione blastomatosa può dare origine a differenti tessuti (cartilagine, osso, ecc.).

4° I neoplasmi da noi osservati hanno avuto sviluppo lento ed accrescimento espansivo, e solo nel caso 8 si è riscontrata metastasi e recidiva dopo anni, per tali caratteri sono da considerarsi benigni.

5° Le cellule giganti che caratterizzano queste neoplasie, sono da considerarsi, al pari di quelle fusiformi e stellate, elementi del mesenchima, il cui protoplasma, con ogni probabilità, non ha partecipato alla divisione del nucleo.

6° Le emorragie non rappresentano la causa efficiente del processo, esse, invece, sono secondarie a stasi sanguigna, in seguito ad ostruzione dei vasi da parte del connettivo, come di natura secondaria è la trasformazione xantomatosa delle cellule, riscontrata alla periferia delle neoformazioni nei casi 8, 10, 11 e 12, la quale è determinata indubbiamente, come osserva Lubarsch e noi riconfermiamo, da stasi linfatica.

7° Il tredicesimo caso (xantoma cutaneo) invece, a differenza dei primi dodici, non può considerarsi come blastoma, ma, accettando il concetto di Fleissig, come granuloma specifico di colesterina, e ciò per varie ragioni:

a) perchè si è riscontrata ipercolesterinemia nell'ammalato;

b) perchè al microscopio si è osservata un'evidente coleste-

rinfagocitosi da parte delle xantom-cellule e degli elementi giganti;

c) perchè le neoformazioni xantomatose erano multiple;

d) perchè, dopo la completa estirpazione dei noduli, si è avuto a notare recidiva in sito, fatto da noi messo in rapporto con la persistenza della ipercolesterinemia, posta in evidenza tutte e due le volte con i metodi di Windaus e di Grigault.

8° Con la precedente osservazione noi non vogliamo però negare che, accanto a forme granulomatose, vi siano xantomi cutanei a carattere neoplastico. L'osservazione di Albertini sta a dimostrare ciò.

9° Per le neoformazioni xantomatose ci sembrano da accettarsi le opinioni di Dietrich, Borst, Touton, Nicastro, ecc., secondo le quali, accanto a forme neoplastiche vi sono veri granulomi, frutto di lenta reazione istiocitaria, che si accompagnano ad alterazioni del ricambio dei grassi, lipoidi e colesterina, ovvero ad itterizia, diabete, nefrite e riproducibili sperimentalmente.

Alla fine del presente lavoro sentiamo il dovere di dichiarare che nessuno dei due autori è rimasto estraneo ad alcuna parte di esso

RIASSUNTO.

Gli A.A. descrivono clinicamente ed anatomo-istologicamente tredici casi di « tumori a cellule giganti » che distinguono in quattro gruppi: epulidi, tumori delle ossa, delle guaine tendinee e delle articolazioni, della pelle.

In base a tali osservazioni gli A.A. ritengono che i tumori a cellule giganti, sono veri blastomi, che possono eccezionalmente dare anche metastasi, come in un caso studiato (Osservaz. 8), quantunque in generale dotati di estrema benignità. Essi sono neoplasmi di origine mesenchimale, nati da tessuto embrionale che rimasto assonnato dà origine ad un dato momento, per ragioni che sfuggono al blastoma.

Gli A.A. infine per le neoformazioni xantomatose della cute ritengono che accanto a forme neoplastiche vi sono granulomi (accompagnati ad alterazioni del ricambio dei grassi, lipoidi e colesterina, ovvero ad itterizia, diabete e nefrite, riproducibili sperimentalmente) come un caso da essi studiato (Osservaz. 13).

BIBLIOGRAFIA.

ABADIE J., « Deux cas d'épulis volumineuses à myéloplaxes ». Société Anatomique, juillet 1905.

— « A propos des tumeurs a cellules gêantes ». Annales d'anatomie pathologique, n. 5, mai 1928.

AGRIFOGLIO M., « Contributo allo studio dei tumori delle guaine tendinee ». Annali it. di Chir., pag. 1220, A. 1928.

ALBANESE P., « La genesi epiteliale delle cellule giganti nell'epulide sarcomatosa ». La Stomatologia, luglio 1927.

ALBERTINI A., « Ueber Sarkombildung auf dem Boden der Ostitis deformans Paget ». Virch. Arch. 1928, Bd. 268, 2 Heft, S. 259.

— « Gutartige Riesenzellgeschwülste ». G. Thieme, Verlag. Leipzig, 1928.

ALBRECHT E., « Die Grundprobleme der Geschwulstlehre ». Frankf. Ztschr. 1907, Bd. 1, S. 221.

ANITSCHKOW, « Ueber eperimentell erzeugte Ablagerung von Cholesterinestern und Anhäufung von xanthomzellen im subkutanen Bindegewebe des Kaninchens ». Munch. med. Woch., 1913, pag. 2555.

— « Ueber vitale Färbung und Cholesterinspeicherung in Organismus ». Med. Klinik, 1914, pag. 465.

— « Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von Cholesterinfetten im subcutanen Bindegewebe ». Arch. f. Derm. u. Syph., CXX, pag. 624, 1914.

ARNING und LIPPMANN, « Essentielle Cholesterinemie mit xanthombildung ». Zochr. f. Klin. Med., LXXXIX, Berlin 1920.

ARZT, « Beiträge zur xanthomfrage ». Arch. f. Dermat. 1919, Bd. 126, S. 809.

ASCHOFF, Klin. Woch. 1924, 22; Erg. d. Inn. Med. 1924, 26.

ASKANAZY, « Ueber ostitis, etc. ». Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat., ecc. Inst. zu Tubingen, 1904, vol. IV.

AUGÈ et ROUX, « Sarcome à myeloplaxes à évolution rapide ». Soc. de Sciences de Montpellier, 7 avril 1922.

AUSTONI A., « Sui tumori a mieloplassi ». La Clinica Chirurgica, luglio 1929.

BARRIE, American Journ. of Surgery, 1921, n. 35, pag. 258.

BEEKMAN F., « Giant-cell tumors of the tendon sheaths ». Ann. of Surgery, 1915, pag. 738.

BERTI G., « Contributo allo studio dei granulomi delle guaine tendinee ». Tumori, aprile 1924.

BLOODGOOD J. C., « The giant-cell tumor of bone and the specter of the metastasizing giant-cell tumor ». Surgery, Ginec. and Obst., vol. XXXVIII, 1924, p. 784.

BODIN, « Xanthomes », in La pratique dermatologique de Besnier, Brocq et Jacquet, IV, p. 859, 1904.

BRODERS, Collected Papers of the Mayo Clinic 1919, p. 1032.

BUXTON, « Tumors of the tendons und tendon sheaths ». Brit. Journ. of Surgery, 1923, p. 469.

CAMURATI, « Tumori a mieloplassi del rachide cervicale ». La Chirurgia degli Org. di Mov., 1927, n. 6.

CARBONARA G., « Su di un caso di epulide sarcomatosa in una bimba di 5 anni ». Minerva Medica, 14 aprile 1929.

CARDIA A., « Epulide in bambino di 9 giorni ». Annali It. di Chir., 1926, p. 691.

CASTIGLIONI, « Osteosi circoscritte e diffuse e tumori ossei ». 33° Congr. It. di Chir., Padova, ottobre 1926.

CAVALLARO G., « Nuove osservazioni su alcuni casi di epulide sarcomatosa ». La Stomatologia, ottobre 1926.

CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAULT, « Les dépôts locaux de cholestérine, etc. ». Ann. de Med., VIII, p. 321, 1920.

CIACCIA S., « Su due casi di tumori a mieloplassi della colonna vertebrale ». Giorn. Med. dell'Osp. Civ. di Venezia, giugno 1929.

COLEY W., « Prognosis in Giant-cell sarcoma of the long bones ». Ann. of Surgery, marzo 1924, p. 321.

COTTE et BERTRAND, « Tumeur à myeloplaxes du fémur, etc ». Soc. de Chir. de Lyon, oct. 1926.

COTTON, « Giant-cell Tumor of the spine ». Amer. Jour. of Roentg. and Radiumt, 1928, t. XX, n. 1, p. 18.

CRISTELLER, « Vergleichend-pathol. zur Rachitis, ecc. ». Berlin Klin. Woch., 1920, p. 979.

CRUCILLÀ, « Tumore mieloide della guaina flessoria del pollice della mano destra ». La Clinica Chirurgica, 1914, n. 9.

DE GAETANO L., « Due casi di tumori a mieloplassi in tessuti molli ». Napoli, 1910.

DE GAMRAT, « Un cas de xanthomes multiples etc. ». Ann. de Derm. et Syph., 6 serie 1920, p. 497.

DELATER, « A propos des tumeurs paradentaires ». Ann. d'Anat. path., 1927, Bd. 4, S. 309.

DELATER et BERGER, « Origine, evolution, terminaison des tumeurs paradentaires ». Bull. mém. Soc. anat., n. 3, rif. in An. Anat. path. 1926, III.

DELBET, « Tumeur de fémur à éléments géants Generalisation ». Rapp. in Bull. de l'Ass. Franc. pour l'étude du Cancer, 1922.

DURANTE L., « Sui tumori a cellule giganti delle guaine tendinee ». La Chir. degli Org. di mov., giugno 1923.

ELY L., « Giant-cell Growth of Bone and Tendon sheaths ». Ann. of Surgery, 1918, p. 426.

ERNST, Eröffnungsansprache. D. Path. Ges., Freiburg 1926.

FERRERO, « Contributo allo studio dei tumori a cellule giganti delle guaine tendinee ». Minerva Medica, VI, n. 22, 1926.

FINCH et GLEAVE, « A case of osteoclastoma (myeloid sarcoma, benign giant-cell tumour) with pulmonary metastasis ». Journal of Path. and Bact., XXIX, 4, 1926.

FLEISSIG, « Ueber die bisher als Riesenzellensarkome (Myelome) bezeichneten Granulationsgeschwülste der Sehnenscheiden ». Deut. Zeit. f. Chir., Bd. 122, 1913, s. 239.

GAUDIANI, « Dei tumori a mieloplassi delle guaine tendinee ». Policlinico (Sez. Chir.) 1908, n. 6.

GAUGELE, « Zur Frage der Knochencysten und der Ostitis fibrosa von Recklinghausens ». Arch. f. Klin. Chir., 83, 1907.

GERNEZ et DRUON, « Metastases d'un sarcome à myeloplaxes ». Soc. de Med. du Nord, Presse Méd. 62, 1925.

HABERER H., « Zur Frage der Knochencysten ». Arch. f. Orthop. u. Unfall. Chir., vol. XVIII, 1920, p. 1.

HARBITZ F., « Geschwülste der Sehnenscheiden, Gelenkknorpel und multiple xanthome ». Atch. of path. and Lab. med. 1927, Bd. 4, n. 4.

HARTERT, « Zur Kenntnis der pigmentierten riesenzellenhaltigen xanthosarkome an Hand und Fuss ». Beit. z. Klin. Chir. Bd. 84, 1913, p. 546.

HAUPL, Wiener Kl. Woch., n. 32, 1927.

HAYASHI, « Ueber die Entstehung und das Schicksal der Riesenzellen ». Frankf. Zeit. f. Path. 17, 1915.

HEDINGER, « Zur frage der sogenannten Myelome der Sehnenscheiden ». Centr. f. all. Path. und path. anat., Bd. 23, 1912, p. 904.

HEURTAUX, « Myélome des gaines tendineuses ». Arch. gén. de méd., 1891, S. 40.

HOESSLI H. « Ueber experimentell erzeugte Cholesterinablagerungen (xanthelasmen) ». Bruns Beitr. 1915, Bd. 95, S. 198.

HUECK W., « Ueber das Mesenchym ». Zieglers Beitr. 1920, Bd. 66, S. 330.

JANIK, « Tumors of tendon sheaths ». Ann. of Surgery, 1927.

JUMPERTZ F., « Ueber chirurgische xantome und ein Fall von Sehnenscheiden-xantofibrom ». Inaug. Diss., Bonn. 1923 (dal Zentr. f. Chir., 1924, n. 5).

KAMFER, « Epulis congénital ». Journal de Chirurgie, v. 1, 1911.

KAMMER, « Fall von Riesenzellen-xanthosarkom ». J. D. Freiburg, 1909.

KIRCH E., « Ueber zystische, xanthomatöse Geschwülste und die Genese der xanthomatösen Geschwülste in allgemeinen ». Zieglers Beitr. 1922, Bd. 70, S. 75.

— « Ueber die Genese der blastomatösen Xanthome ». D. Path. Ges., Jena 1921, S. 144.

KOLODNY A., « Bone sarcoma. The primary malignant tumors of bone and the giant-cell tumor ». Surg. Gyn. and obst. Chicago, April 1927, Nr. supp. S. 1.

KONJETZNY G., « Die sogenannte „ lokalisirte Ostitis fibrosa " ecc. ». Arch. f. Klin. Chir. 1922, Bd. 121, S. 567.

KÖRNER K., « Ueber ein zystisches Xanthom der Kniegegend ». Virch. Arch. 1924, Bd. 253, S. 141.

KROGIUS A., « Zur kenntnis der s. g. xantosarkome der Schnenscheiden ». Acta Ch. Scandinav. 1922, f. 4, p. 363.

LANDOIS und REID, « Das pigmentierte riesenzellenhaltige xantho-sarkom der Extremitäten ». Beit. z. Klin. Chir., Bd. 95, 1914.

LECÈNE P., « Tumeur à myéloplaxes de l'extrémité supérieure du tibia ». Soc. Chirur. 17 février 1926.

LECÈNE P. et MOULONGUET P., « Les tumeurs à myéloplaxes des gaines tendineuses ». Annales d'Anat. path. I, 4, 1924.

LE FILLIATRE, « Sarcome à myéloplaxes de la gaine du jambier posterieur ». Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris, 1913, IV, p. 222.

LENZI e ABETTI, « Contributo allo studio dei tumori a mieloplassi delle guaine tendinee ». La Clinica Chirurgica, n. 9, 1909.

LEVY G., « Xanthélasme et xanthome ». Annales d'Anat. path., II, 3, 1925.

LEWIS D., « Primary giant-cell tumors of the vertebrae ». The Jour. of the Am. Med. Ass., 1924, vol. 83, p. 1224.

Looser E., « Ueber die Cysten und braunen Tumorén der knochen ». Deutsche Zschr. f. Chir., 189, 1924.

Lubarsch O., « Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes ». Dtsch. med. Woch., 1918, Bd. 44, H. 18.

Lukomsky, « Die Epuliden ». Dtsch. Mschr. f. Zahnhlk., 1926, H. 19.

Mac Whorter J. E. and Wecks C., « Multiple xanthoma of the tendons ». Surg. Gyn. and Obst., vol. XI, n. 2, 1925.

Mandl, « Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa ». Arch. f. Klin. Chir., 1926, Bd. 143, S. 1.

Mario, « Contributo alla conoscenza dei granulomi delle guaine tendinee ». Tumori, 1927.

Marziali L., « L'Epulide ». Nuova rassegna di Odontoiatria, agosto 1928.

Mathews, « Myelom of tendon Sheath ». Ann. of Surgery, 1911, pag. 847.

Meyerding, « Tumeurs bénignes à cellules géantes des os longs ». Journ. of Amer. Med. Ass. 25 oct., 1924.

Mönckeberg J. G., « Zur Frage der sog. Riesenzellensarkome der Knochen ». Virch. Arch. 1923, Bd. 246, S. 106.

Ollerenshaw, « Giant-cell tumors of tendons associated with xantelasma ». Brit. Journ. of Surgery 1923, p. 466.

Paolucci F., « Sui cosidetti tumori a mieloplassi delle guaine tendinee ». Annali It. di Chir., luglio 1929.

Pautrier et Levy, « Trois cas de xanthomes en tumeurs en série familiale ecc. ». II Congrès. de Dermat. et Syph., juin 1923.

Perna A. « Neoplasmi delle gengive clinicamente benigni ecc. ». La Stomatologia, febbraio 1926.

Pommer, « Ueber Osteoporose, ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung ». Arch. f. Klin. Chir. 1925, Bd. 136, S. 1.

Pybus, « Myeloma of the tendon sheaths ». Brit. Journ. of Surgery, 1917, vol. V.

Recklinghausen, « Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie ». Jena 1910.

Reimann P., « Ueber die benigne Epulis und die epulisähnlichen, malignen sarkome des Alveolafortsatzes der Kiefer ». Inaug. Diss. Zürich., 1925.

Ribbert, « Zur Kenntnis der Riesenzellensarkome ». Frankf. Ztschr. f. Path., 1917, Bd. 20, S. 29.

Ritter, « Die Epulis und ihre Riesenzellen ». Deutsche Ztschr. f. Chir., 1900, Bd. 54, S. 1.

Romiti Z., « Contributo alla conoscenza dei sarcomi delle guaine tendinee ». Arch. It. di Chirurgia 1925, p. 406.

Rosenthal A., « Beitrag zur Kenntnis der Schnenscheidensarkome ». Bruns Beitr. 1909, Bd. 64, S. 577.

Rywkind A. G., « Die Epuliden und deren Beziehung zur Ostitis fibrosa ». Virch. Arch. 1927, Bd. 263, S. 415.

Sabrazès et Bonin, « Myéloplaxomes ». Soc. Anat. Clin. de Bordeaux, 8 janv. 1923.

Sacerdote, « Contributo allo studio del cosidetto tumore a mieloplassi o mieloma delle guaine tendinee ». Gazz. Med. Ital., 1904, n. 27.

Saltykow S., « Zum bau der Epuliden ». Virch. Arch. 1924, Bd. 253, S. 775.

Seyler, « Ueber xanthomatische Granulome ». Virch. Arch. f. path. Anat. 1922, Bd. 239, S. 20.

SIEMENS, « Zur Kenntnis der Xanthome ». Arch. f. Derm. und Syph. CXXXVI, p. 159, 1921.

SIMON, « Die Knochensarkome ». Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 16, 1923.

SPIESS, « Zur Lehre der von Sehnenscheiden und Aponeurosen ausgehenden Riesenzellensarkome ». Frankf. Zeit. f. Path., Bd. 13, 1913, S. 1.

STEWART, « Obszrvations on Myeloid Sarcoma with an Analisis of 50 cases ». Lancet, nov. 1914.

— « The histogenesis of Myeloid Sarcoma ». Lancet, nov. 1922.

STEWART and FLINT, « Observations on the myeloid tumour of tendon sheaths ». Brit. Journ. of Sourgery 1915, p. 577.

TADDEI D., « Sopra un caso di tumore a mieloplassi dell'estremo inferiore del femore sinistro ». Rinnovamento medico, n. 10, 31 maggio 1928.

TALBOT A., « Les tumeurs à myéloplaxes primitives des synoviales articulaires ». Revue de Chir. 1928, n. 5, p. 399.

TAVERNIER, « Sarcome à myéloplaxes de la ligne de bordure ». Soc. de Chir. de Lyon, janv. 1925.

TINOZZI F. P., « Contributo allo studio dei tumori delle dita della mano ». Ann. It. di Chir., fasc. IX, 1928.

TOMASELLI, « Contributo allo studio dei tumori a mieloplassi delle guaine tendinee ». Il Morgagni (Archivio) 1917, pag. 119.

TOURNEAUX, « Les sarcomes des gaines tendineuses ». Revue de Chir., 1913, p. 817.

VERMOOTEN, « Xanthosarcoma of the thumb. A central benign giant cell tumor of the proximal phalangs of the thumb ». Annal of Surgery, LXXXI. 1925.

VIGEVANI E., « Contributo alla conoscenza dei tumori delle guaine tendinee ». Acc. Scienze nat. Ferrara, 25 febbraio 1926.

WEIL, « Ueber die sog. Xanthosarcome der Sehnenscheiden und der Gelenke ». Beitr. z. Klin. Chir., Bd. 93, 1914, S. 617.

WUSTMANN O., « Beiträge zur Frage der xanthomatischen Riesenzellenneubildungen». Deut. Ztschr. f. Chir., 1925, Bd. 192, S. 381.

ZEYLAND J., « Les tumeurs a cellules géantes ». Ann. d'Anat. path. 1927, p. 243
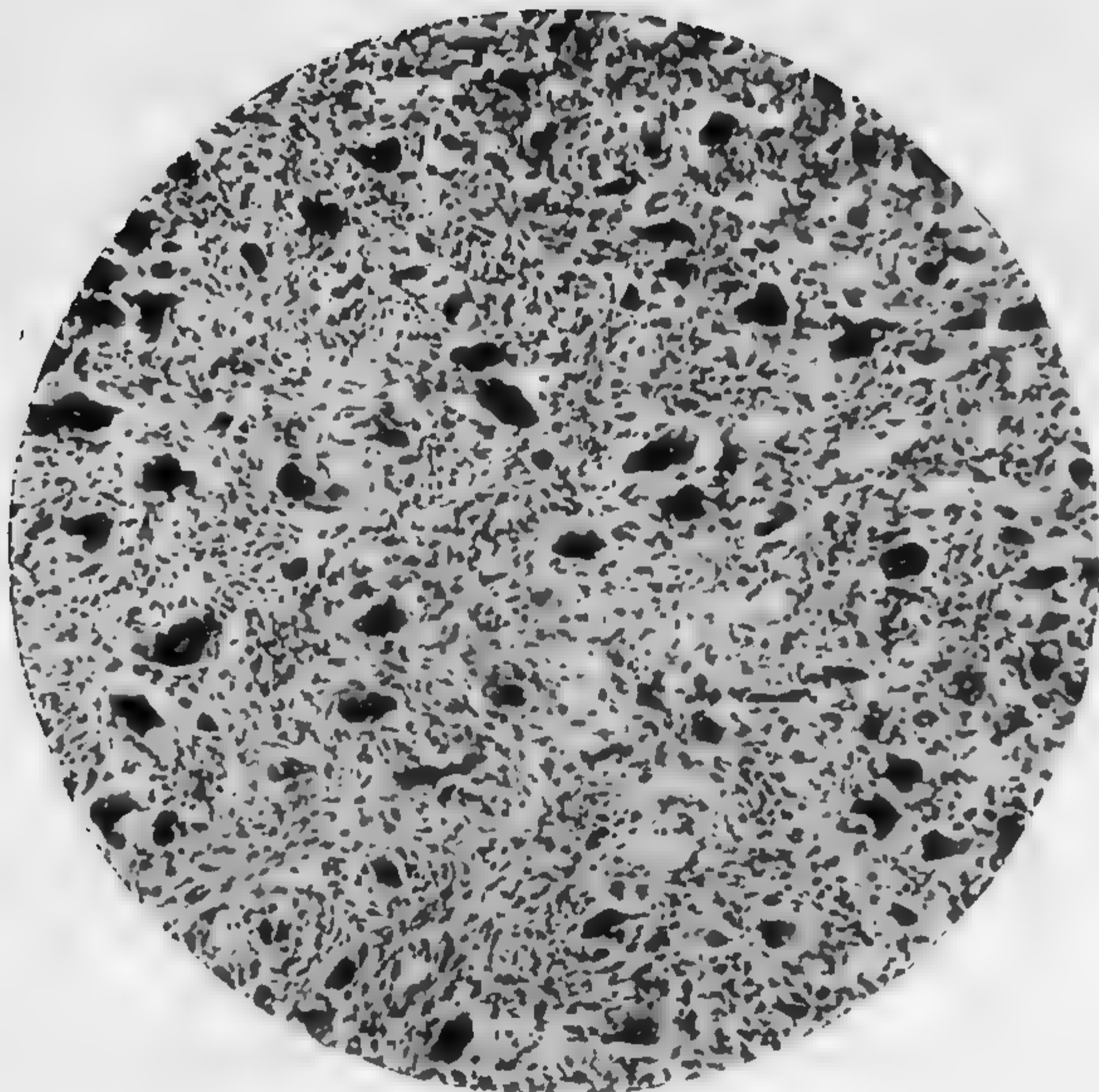
Fig. 1
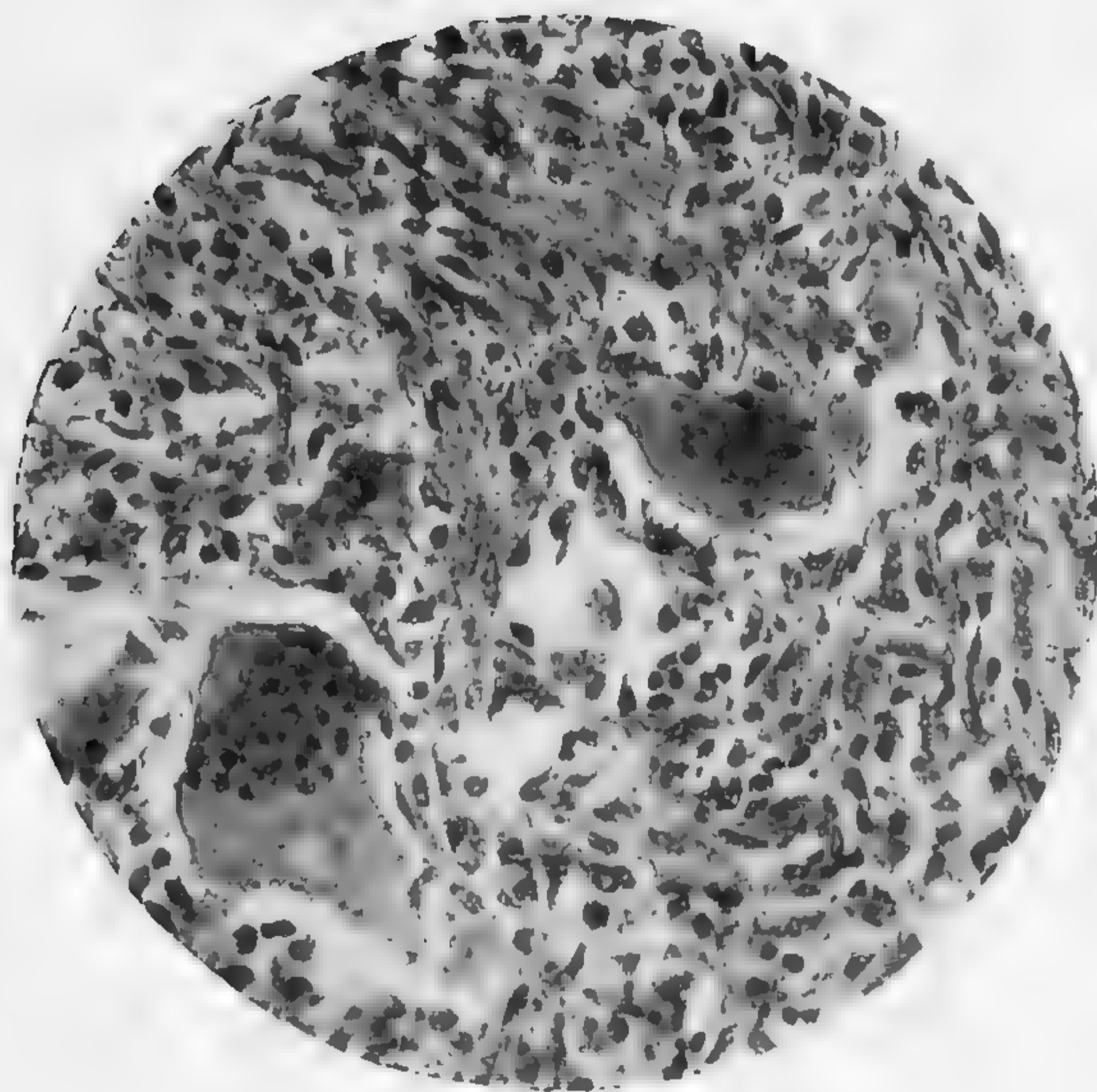
Fig. 2

Fig. 3
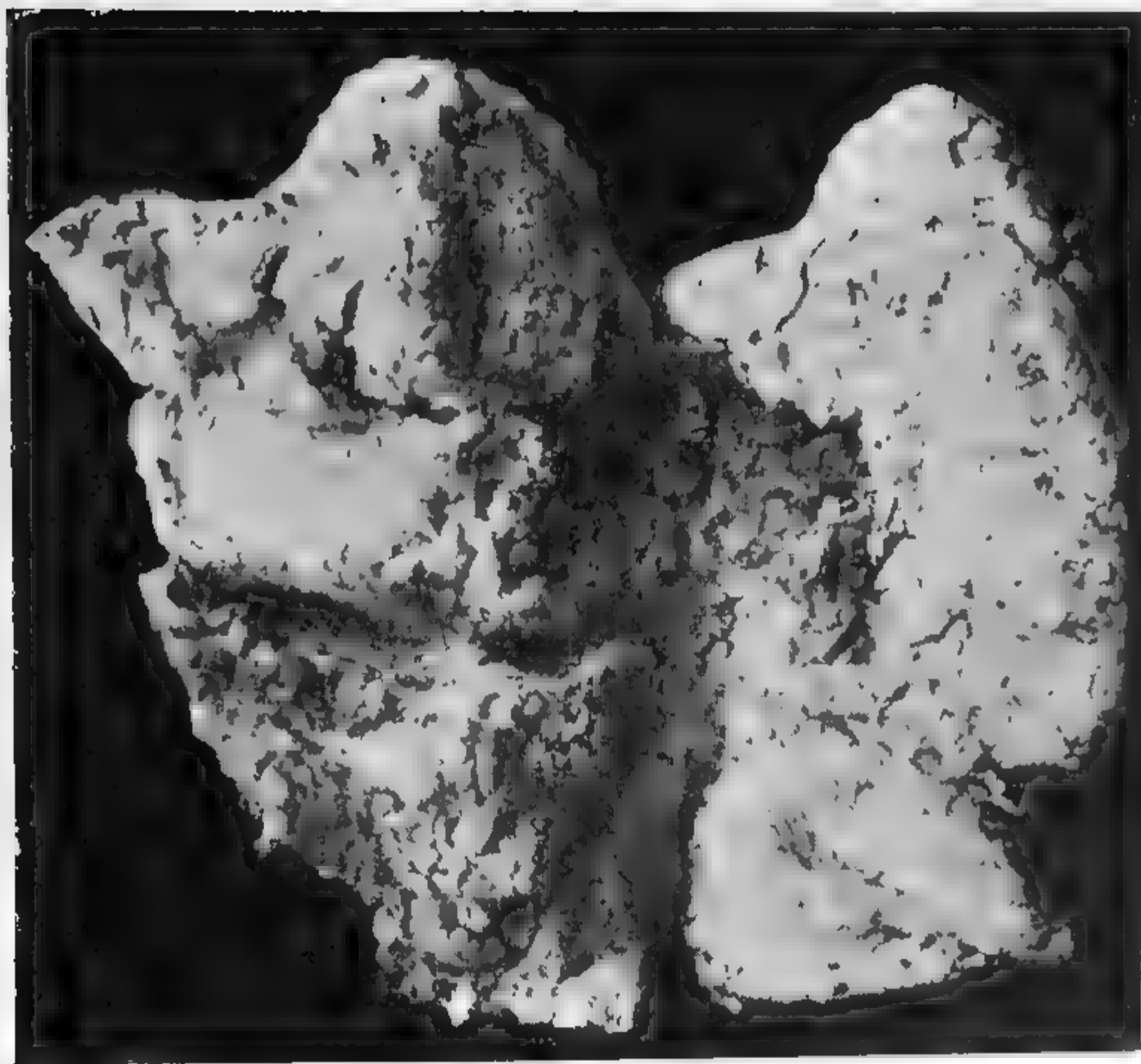
Fig. 4
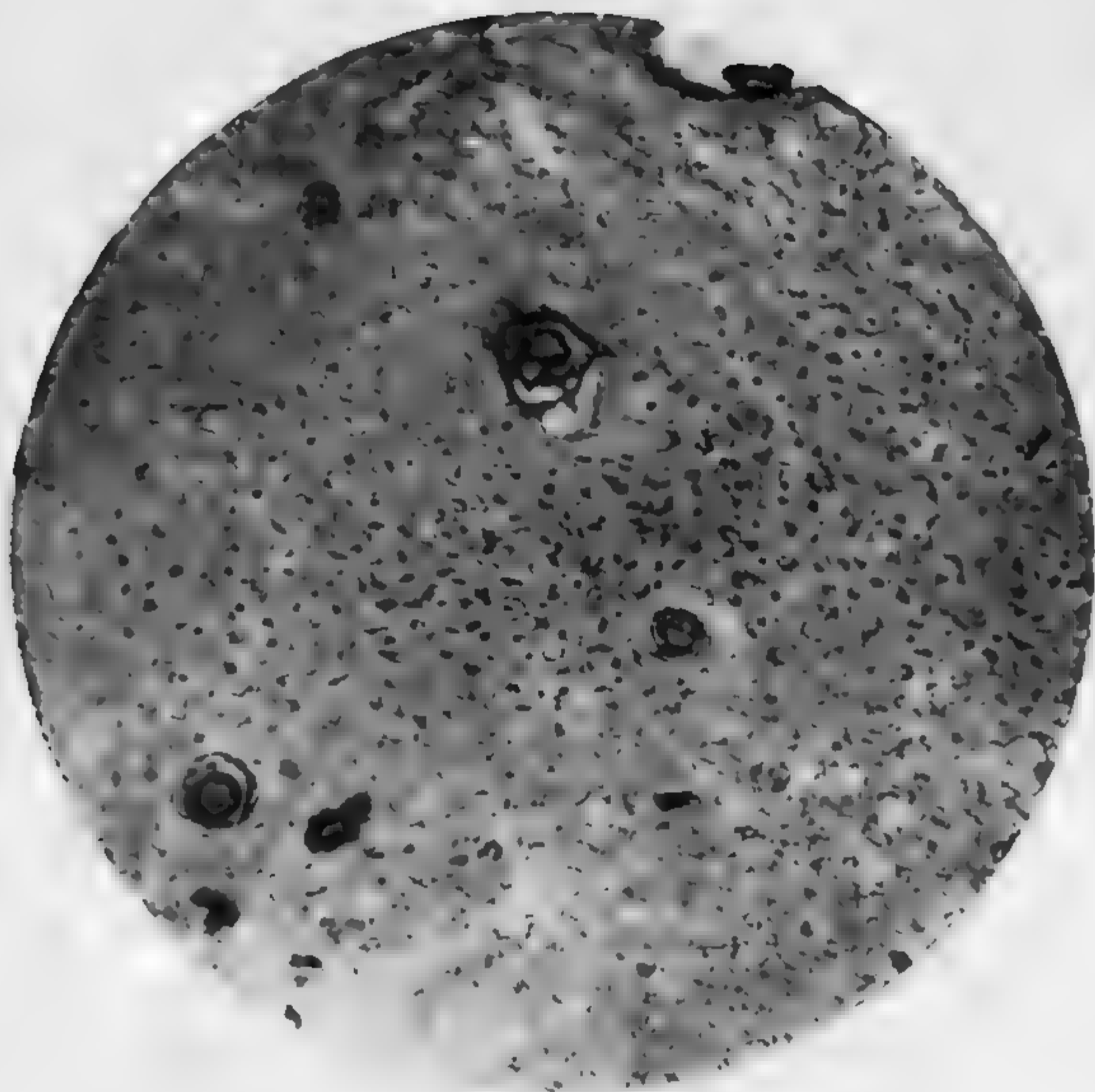
Fig. 5
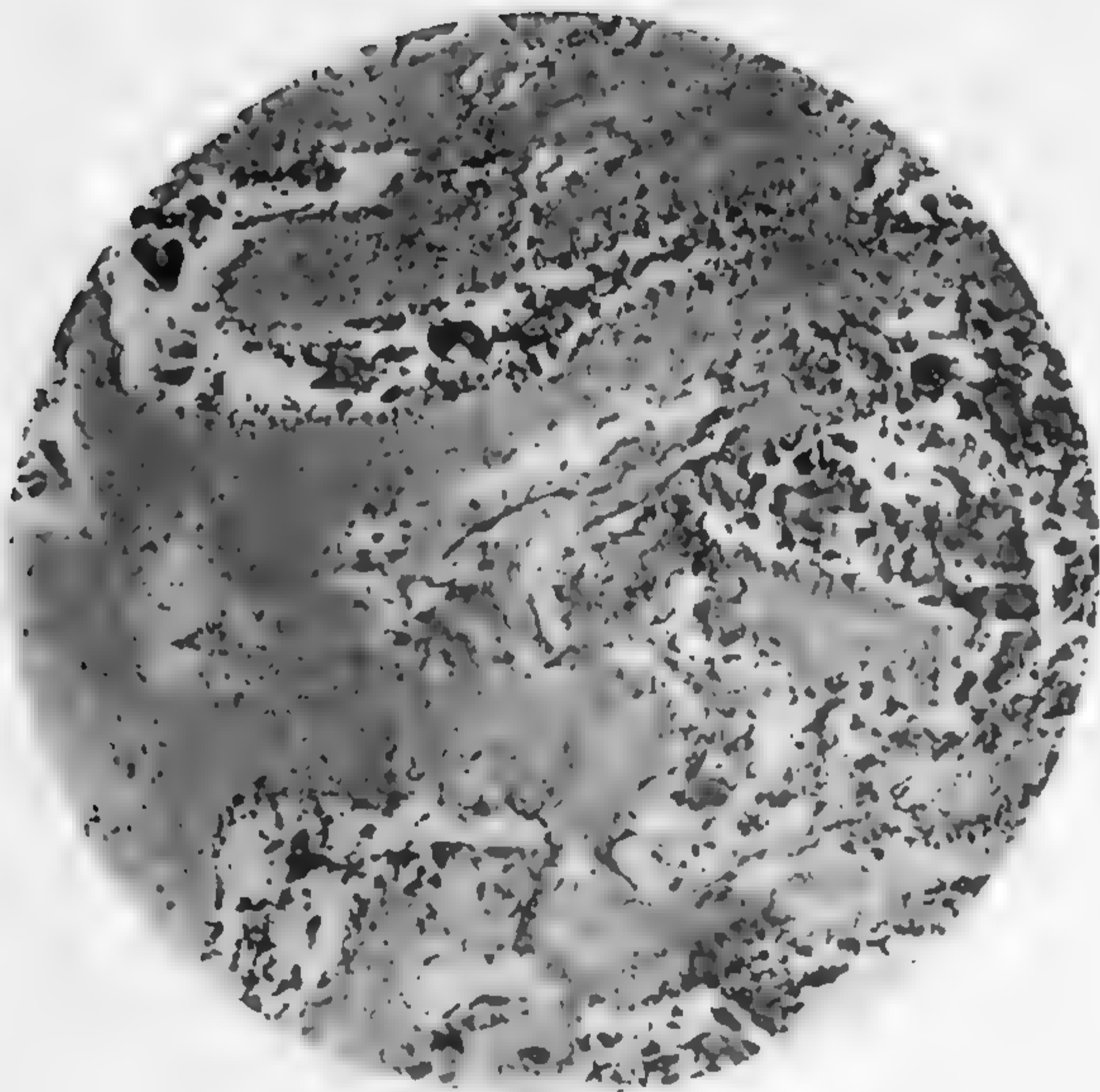
Fig. 6
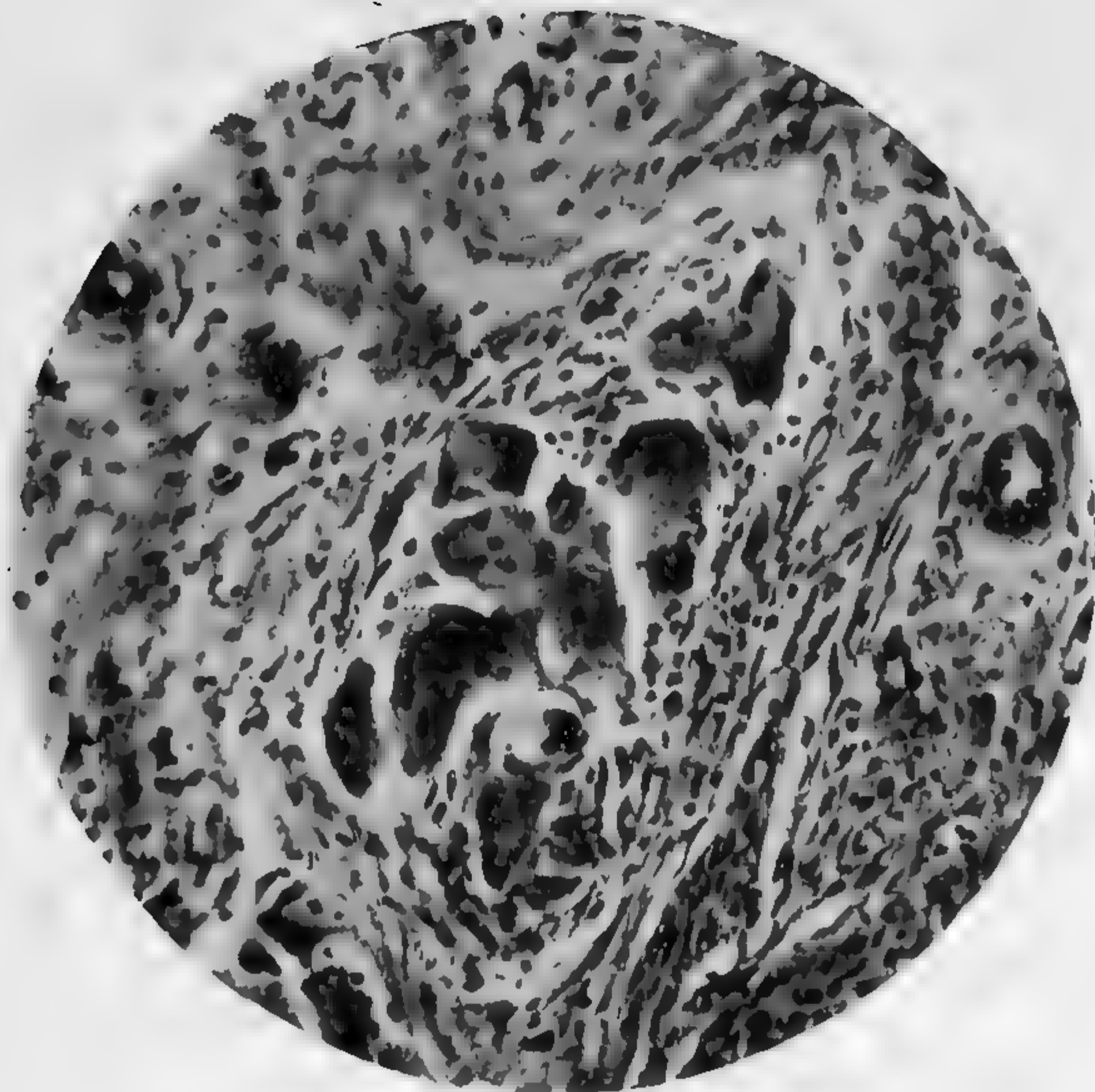
Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11